

BEST AVAILABLE COPY

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2002年8月1日 (01.08.2002)

PCT

(10)国際公開番号
WO 02/059077 A1

(51)国際特許分類⁷: C07C 233/18, 233/60, 233/73, 231/02, C07D 213/61, 319/20, 333/24, 333/40, 213/82, 309/38, 309/10, 333/68, 215/50, 317/68, 307/68, 307/79, 307/16, 339/06, 209/42, 321/10, 307/52, 317/46, 277/62, 277/28, 333/28, 213/38, 213/64, 213/65, 333/20, 261/12, 295/12, A61K 31/166, 31/44, 31/357, 31/381, 31/16, 31/4406, 31/351, 31/36, 31/341, 31/343, 31/275, 31/47, 31/404, 31/428, 31/426, 31/4409, 31/4402, 31/42, 31/4453, 31/22, 31/194, 31/198, A61P 43/00, 3/06, 9/10, 9/08, C07D 295/18, 295/14

(FUSE,Hiromitsu) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春日1丁目7番地9-1404号 Ibaraki (JP). 山本敏弘 (YAMAMOTO,Toshihiro) [JP/JP]; 〒565-0824 大阪府吹田市山田西1丁目7番C-1206号 Osaka (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP02/00532

(74)代理人: 高島一 (TAKASHIMA,Hajime); 〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

(22)国際出願日: 2002年1月25日 (25.01.2002)

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, IIR, IIU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25)国際出願の言語: 日本語

(84)指定国(広域): ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CI, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26)国際公開の言語: 日本語

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

(30)優先権データ:

特願2001-19280 2001年1月26日 (26.01.2001) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

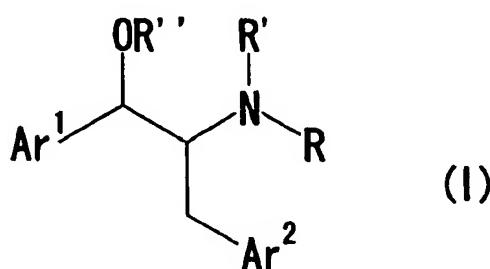
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 郡正城 (KORI,Masakuni) [JP/JP]; 〒651-2274 兵庫県神戸市西区竹の台5丁目15番7号 Hyogo (JP). 濱村和雅 (HAMAMURA,Kazumasa) [JP/JP]; 〒666-0005 兵庫県川西市萩原台東1丁目25 Hyogo (JP). 布施広光

(54)Title: AMINOETHANOL DERIVATIVES

(54)発明の名称: アミノエタノール誘導体



(57)Abstract: It is intended to provide drugs which have cholesteryl ester transfer protein inhibitory effect and are useful as blood lipid lowering agent, etc. Namely, compounds represented by the following general formula (I), salts thereof, and medicinal compositions containing the compounds of the formula (I), salts thereof or prodrugs of the same: wherein Ar¹ represents an optionally substituted aromatic ring group; Ar² represents a substituted aromatic ring group; OR^{''} represents optionally blocked hydroxy; R represents acyl; and R' represents hydrogen or optionally substituted hydrocarbyl.

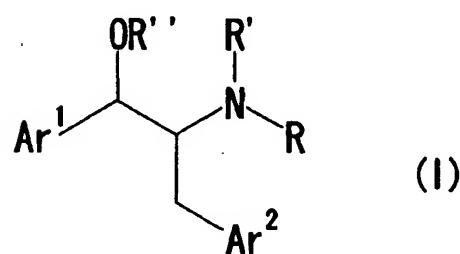
WO 02/059077 A1

[競業有]



(57) 要約:

本発明は、コレステリルエステル転送蛋白阻害作用を有し、血中脂質低下剤等として有用な医薬を提供する。本発明は、式



[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい芳香環基を、 Ar^2 は置換基を有する芳香環基を、 OR'' は保護されていてもよい水酸基を、 R はアシル基を、 R' は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物またはその塩、および式(I)の化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物に関する。

明細書

アミノエタノール誘導体

技術分野

本発明は、コレステリルエステル転送蛋白阻害を示す新規アミノエタノール誘導
5 体などに関する。

背景技術

高コレステロール血症、特に血清中の低密度リポ蛋白（LDL）—コレステロールが高いことが動脈硬化性疾患（例、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞など）の危険因子であることは、数多くの疫学調査によって明らかにされている。血清LDL—コレステロールを低下させる薬剤としては、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA（HMG-CoA）還元酵素を阻害する薬剤が臨床において用いられており、冠動脈疾患が発生する率の低下に対して一定の効果があることが大規模臨床試験において明らかになっている（N. Engl. J. Med., 34, 498-511 (1999)）が、その効果は十分に満足できるものではない。一方、血清中の高密度リポ蛋白（HDL）—コレステロール濃度が冠動脈疾患の発生率と逆相関を示すことが疫学的に知られており（N. Engl. J. Med., 321, 1311-1316 (1989), Am. Heart J., 110, 1100-1107 (1985)）、血清HDL—コレステロールを上昇させる薬剤が動脈硬化性疾患を予防、治療するための薬剤として注目されている。

20 コレステリルエステル転送蛋白（CETP）はHDLからLDLおよび超低密度リポ蛋白（VLDL）へのコレステリルエステルの転送を触媒する蛋白質であり（J. Lipid Res., 34, 1255-1274 (1993)）、コレステロールの逆転送系、すなわち末梢組織から肝臓へのコレステロールの転送に大きく関与している。コレステロールの逆転送系としては主に以下の3つの経路が知られている。

25 （1）末梢組織に蓄積した遊離コレステロールはHDLにより引き抜かれ、レシチン—コレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）の作用を受けてHDL上でコレステリルエステルに変換される。HDL上のコレステリルエステルはCETPによりLDLやVLDLにトリグリセリドと交換で転送され、LDL受容体を介して肝臓にコレステロールが転送される。

(2) HDLはアポ蛋白E含有HDLとなった後にLDL受容体を介して肝臓に取り込まれる。

(3) HDL上のコレステリルエステルがHDL受容体を介して直接肝臓に取り込まれる。

- 5 CETPはコレステロール逆転送系に大きく関与していることから、その血中の活性強度は血中HDL—コレステロール濃度制御に関係があると考えられる。CETPと血中HDL—コレステロール濃度との関連に関しては例えば以下の知見が得られている。ウサギおよびハムスターにおいてCETPモノクローナル抗体によりCETP活性を阻害すると血清HDL—コレステロール濃度が上昇する (J. Clin. Invest., 84, 129-137 (1989), Atherosclerosis, 110, 101-109 (1994))。CETPを発現したトランシジェニックマウスおよびトランシジェニックラットにおいてLDL—コレステロール濃度が上昇する (J. Biol. Chem., 266, 10796-10801 (1991), Nat. Med., 5, 1383-1389 (1999))。
- 10 15 また、疫学的調査から遺伝子変異によりCETP活性が減少または欠損した人では血中HDL—コレステロール濃度が上昇している (Nature, 342, 448-451 (1989), Atherosclerosis, 58, 175-186 (1985))。

以上の知見からCETP活性強度は動脈硬化抑制的であるHDL—コレステロールと逆相関の関係があると考えられ、CETP活性を阻害すれば冠動脈疾患進展に対する危険度を下げることができると期待される。実際、CETP活性は動物種により差があり、CETP活性の高い動物（ウサギなど）においてはコレステロール負荷による動脈硬化が惹起されるが、CETPを有さない動物（ラットなど）では動脈硬化が惹起されにくいことが知られている。また、ウサギにアンチセンスRNAを投与することにより持続的にCETP活性を阻害した場合に、血中HDL—コレステロール濃度が上昇し、動脈硬化病変の進展が抑制された (J. Biol. Chem., 273, 5033-5036 (1998))。したがって、CETP活性を抑制する薬剤は、HDLからLDL, VLDLへのコレステロール転送を阻害し、動脈硬化抑制的であるHDL—コレステロールを増加させると同時に動脈硬

化促進的であるVLDL-コレステロール、LDL-コレステロールを減少させる
ことにより、動脈硬化性疾患に対して抑制的に働くことが期待される。すなわちC
ETP活性を抑制する薬剤は、急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、不安定狭心症、
PTCAあるいはステント留置後の動脈再狭窄、末梢動脈閉塞症、高脂血症、脳梗塞、
5 脳卒中等の疾患を予防または治療する薬剤、あるいは動脈硬化巣の進展抑制剤にな
ることが期待される。

CETP阻害作用を有する薬剤としては、例えば国際特許WO 99/41237
号、lipids, 29, 811-818 (1994)、国際特許WO 98/35
937号、Atherosclerosis, 128, 59-66 (1997)、
10 Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 919-922 (1996)、
米国特許第5,925,645号、米国特許第5,932,587号、欧州特許8
25185号、欧州特許818448号、Angew. Chem., Int. Ed.,
38, 3373-3375 (1999)、国際特許WO 99/14174号、国際
特許WO 00/18724号、国際特許WO 00/17164号等に開示されてい
15 る。

一方、アミノエタノール誘導体としては、例えば、特開平11-286478号
に抗ウイルス剤の原料となる化合物として、ベンジル-[2-(S)-ヒドロキシ-2-
チアゾール-2-イル-1-(S)-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-エチル]-
カルバミン酸 tert-ブチルエステルが開示され、また、国際特許WO 99/4
20 5928には自己免疫疾患を改善する作用を有する化合物の原料となる化合物が、
特開平11-246437号には消化管粘膜保護作用を有する化合物の原料とな
る化合物が、国際特許WO 98/18794にはキマーゼ阻害作用を有する化合物
の原料となる化合物が、Lett. Pept. Sci., 2, 229-232 (1
995)にはHIV-1プロテアーゼ阻害作用およびDPP-IV阻害作用を有する
25 化合物の原料となる化合物が、国際特許WO 93/25574にはアンジオテンシ
ンIキマーゼ阻害作用を有する化合物の原料となる化合物が、国際特許WO 89/
10752にはレトロウイルスプロテアーゼ阻害作用を有する化合物の原料とな
る化合物が、欧州特許第231919号にはレニン阻害作用を有する化合物が、仏
国特許第1578851号にはアドレナリン作動作用を有する化合物が、それぞれ

開示されているが、これらの化合物が動脈硬化性疾患予防・治療作用を有することの開示はなく、またそれを示唆する記述もない。

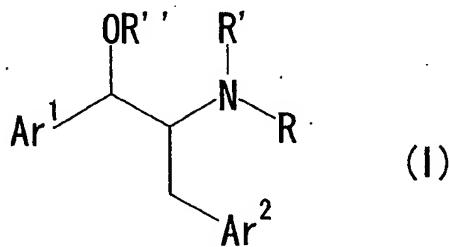
血漿HDL-コレステロール (HDL-C) を増加させる薬剤としてはフィプラート系薬剤、ニコチン酸が使用されているが、いずれもHDL-C增加作用は間接的であり、また副作用が懸念されている。HDL-コレステロールを直接増加させ、虚血性心および脳疾患、末梢動脈閉塞症などの動脈硬化性疾患の予防あるいは治療において、十分に満足できる効果を有する新規な薬剤の開発が待たれているのが現状である。

発明の開示

本発明者らは、下記の特異な置換基を有するアミノエタノール誘導体がコレステロールエステルトランスファープロテイン (CETP) を阻害することにより血漿HDL-Cを増加させ、優れた動脈硬化性疾患予防・治療作用を発揮することを見い出して、本研究を完成するに至った。

すなわち本発明は

(1) 式



〔式中、Ar¹は置換基を有していてよい芳香環基を、Ar²は置換基を有する芳香環基を、OR''は保護されていてよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩（ただし、ベンジル-[2-(S)-ヒドロキシ-2-チアゾール-2-イル-1-(S)-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルは除く）；

(2) Ar¹が置換基を有していてよい5または6員の芳香環基である前記(1)記載の化合物；

(3) Ar¹が置換基を有していてよいフェニル基である前記(1)記載の化合物；

25 物；

- (4) A_{r^2} が置換基を有する5または6員の芳香環基である前記(1)記載の化合物；
- (5) A_{r^2} が置換基を有するフェニル基である前記(1)記載の化合物；
- (6) Rが式 $R^{1N}CO-$ (R^{1N} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)で表される基である前記(1)記載の化合物；
- (7) R^{1N} が置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基である前記(6)記載の化合物；
- (8) R' が水素原子またはアシル基である前記(1)記載の化合物；
- (9) R'' が式 $R^{10}CO-$ (R^{10} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)で表される基である前記(1)記載の化合物；
- (10) R^{10} が置換基を有していてもよいアルキル基である前記(8)記載の化合物；
- (11) R'' が水素原子である前記(1)記載の化合物；
- (12) R' が水素原子である前記(1)記載の化合物；
- (13) Rが式 $R^{1N}CO-$ (R^{1N} は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)で表される基であり、 R'' が水素原子であり、 R' が水素原子である前記(1)記載の化合物；
- (14) A_{r^1} がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい5または6員の芳香環基であり、 A_{r^2} がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基およびハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有する5または6員の芳香環基であり、Rがハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシおよびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルから選ばれた置換基をそれぞれ有していてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₆₋₁₀アリールカルボニル、ジヒドロナフタレンカルボニル、テトラヒドロナフタレンカルボニル、ベンゾシクロヘプテンカルボニルまたはベン

ゾシクロオクテンカルボニルであり、R'、'が水素原子であり、R'が水素原子である前記（1）記載の化合物；

(15) 5または6員の芳香環基がフェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基またはチアゾリル基である前記（14）記載の化合物；

5 (16) 5または6員の芳香環基がフェニル基、ピリジル基またはチエニル基であり、Rがハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシおよびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルから選ばれた置換基をそれぞれ有してもよくナフタレンカルボニル、ジヒドロナフタレンカルボニル、テトラヒドロナフタレンカルボニル、ベンゾシクロヘプテンカルボニルまたはベンゾシクロオクテ

10 シカルボニルである前記（14）記載の化合物；

(17) N- [(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベン

ゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、

4-フルオロ-N- ((1R, 2S) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-

15 1-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -1-ナフタレンカルボキサミド、

N- [(1R, 2S) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-(1,

1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H

-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、

20 N- [(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド、

N- [(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7, 8, 9

25 -テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、

4-フルオロ-N- [(1R, 2S) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] ナフタ

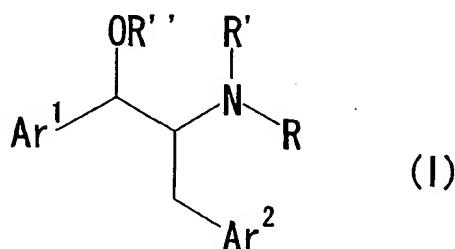
レン-1-カルボキサミド、

N- [(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-

(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -5, 6, 7, 8
-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-カルボキサミド、
N- [(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-(4-
イソプロピルベンジル) エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプ
5 テン-1-カルボキサミド、
N- ((1RS, 2SR) -2-(3-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-(4-
- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベ
ンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
N- ((1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル) -1-(4-
10 - (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベ
ンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
N- [(1RS, 2SR) -2-(4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-(1,
1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベ
ンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
15 N- ((1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ) フェニル)
-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチ
ル) エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサ
ミド、
N- ((1RS, 2SR) -2-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ)
20 フェニル) -2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)
オキシ) フェニル) メチル) エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロ
ヘプテン-1-カルボキサミド、
N- ((1RS, 2SR) -2-(2-フルオロピリジン-4-イル) -2-ヒドロキシ-
1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチ
25 ル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
N- ((1RS, 2RS) -2-(6-フルオロピリジン-2-イル) -2-ヒドロキシ-
1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチ
ル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
N- [(1RS, 2SR) -1-(4-tert-ブチルベンジル) -2-(3-

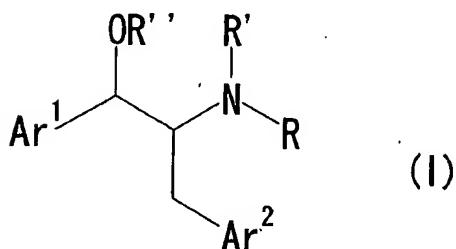
クロロフェニル) - 2-ヒドロキシエチル] - 5-クロロ-1-ナフトアミド、
 4-フルオロ-N- [(1 R S, 2 S R) - 2-(4-フルオロフェニル) - 2-
 ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1,
 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メチル] エチル] - 1-ナフトアミドまたはそ
 の塩である前記(1)記載の化合物；

(18) 式



[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有する芳
 香環基を、OR''は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水
 素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物ま
 たはその塩のプロドラッグ（ただし、ベンジル-[2(S)-ヒドロキシ-2-チアゾ
 ール-2-イル-1(S)-(4-トリフルオロメチルベンジル)-エチル]-カルバミ
 ン酸tert-ブチルエステルは除く）；

(19) 式



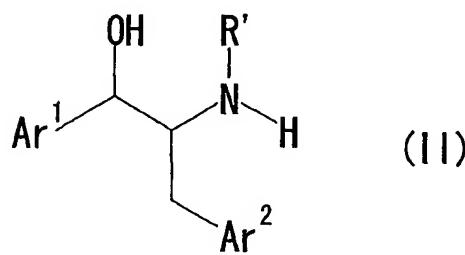
[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有する芳
 香環基を、OR''は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水
 素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物ま
 たはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物；

- 20 (20) コレステリルエステル転送蛋白阻害剤である前記(19)記載の組成物；
 (21) 高密度リポ蛋白ーコlestrol上昇剤である前記(19)記載の組成物；

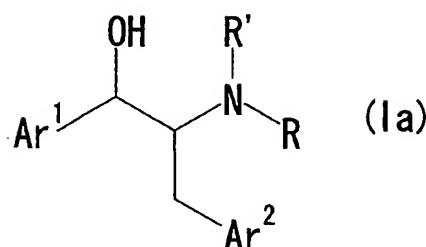
- (22) 低密度リポ蛋白ーコレステロール低下剤である前記(19)記載の組成物；
 (23) 超低密度リポ蛋白ーコレステロール低下剤である前記(19)記載の組成物；
 (24) トリグリセリド低下剤である前記(19)記載の組成物；
 5 (25) 急性冠動脈症候群の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；
 (26) 急性心筋梗塞の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；
 (27) 不安定狭心症の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；
 (28) PTCAあるいはステント留置後の動脈再狭窄の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；
 10 (29) 末梢動脈閉塞症の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；
 (30) 高脂血症の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；
 (31) 脳梗塞の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；
 (32) 脳卒中の予防治療剤である前記(19)記載の組成物；
 (33) 動脈硬化巣の進展抑制剤である前記(19)記載の組成物；
 15 (34) 式
- (I')
- [式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有していてもよい芳香環基を、OR'は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるコレステリルエステル転送蛋白阻害剤；
 20 (35) 高脂血症の予防治療剤である前記(34)記載の剤；
 (36) 急性冠動脈症候群の予防治療剤である前記(34)記載の剤；
 (37) 急性心筋梗塞の予防治療剤である前記(34)記載の剤；
 25 (38) 不安定狭心症の予防治療剤である前記(34)記載の剤；

- (3 9) PTCAあるいはステント留置後の動脈再狭窄の予防治療剤である前記(3 4)記載の剤；
- (4 0) 末梢動脈閉塞症の予防治療剤である前記(3 4)記載の剤；
- (4 1) 脳梗塞の予防治療剤である前記(3 4)記載の剤；
- 5 (4 2) 脳卒中の予防治療剤である前記(3 4)記載の剤；
- (4 3) 動脈硬化巣の進展抑制剤である前記(3 4)記載の剤；
- (4 4) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるコレステリルエステル転送蛋白の阻害方法；
- (4 5) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における高脂血症の予防または治療方法；
- 10 (4 6) コレステリルエステル転送蛋白阻害のための医薬の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；
- (4 7) 高脂血症の予防・治療のための医薬の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；
- 15 (4 8) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における急性冠動脈症候群の予防または治療方法；
- (4 9) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における急性心筋梗塞の予防または治療方法；
- (5 0) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における不安定狭心症の予防または治療方法；
- 20 (5 1) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるPTCAあるいはステント留置後の冠動脈再狭窄の予防または治療方法；
- (5 2) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における末梢動脈閉塞症の予防または治療方法；
- 25 (5 3) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脳梗塞の予防または治療方法；
- (5 4) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脳卒中の予防または治療方法；

- (55) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における動脈硬化巣の進展抑制方法；
- (56) 急性冠動脈症候群の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；
- 5 (57) 急性心筋梗塞の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；
- (58) 不安定狭心症の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；
- (59) 末梢動脈閉塞症の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；
- 10 (60) 高脂血症の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；
- (61) 脳梗塞の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；
- 15 (62) 脳卒中の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；
- (63) 動脈硬化巣の進展抑制剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；
- (64) 前記(34)記載の式(I')で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるコレステリルエステル転送蛋白の阻害方法；
- 20 (65) コレステリルエステル転送蛋白阻害のための医薬の製造のため前記(34)記載の式(I')で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用；
- (66) 式



[式中の記号は、前記（1）記載と同意義]で表される化合物またはその塩をアシル化反応に付し、式



[式中の記号は、前記（1）記載と同意義]で表される化合物またはその塩を得、
5 所望により、水酸基の保護反応に付すことを特徴とする前記（1）記載またはその
塩の製造法などに関する。

本明細書中で用いられる用語「アシル基」としては、例えばR¹COOH、R¹
OCOOHなどのカルボン酸、例えばR¹SO₃Hなどのスルホン酸、例えばR¹S
O₂Hなどのスルフィン酸、例えばR¹OPO(OOR²)OHなどのリン酸、例えば
10 R¹N(R²)COOHなどのカルバミン酸（R¹は置換基を有していてもよい炭化
水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、R²は水素原子または置
換基を有していてもよい炭化水素基を示す）などからOH基を除いて得られるアシ
ル基が用いられ、具体的にはR¹CO、R¹OCO、R¹SO₂、R¹SO、R¹OP
O(OOR²)、R¹N(R²)CO（R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基また
15 は置換基を有していてもよい複素環基を示し、R²は水素原子または置換基を有
いてもよい炭化水素基を示す）などが用いられる。

本明細書中で用いられる用語「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素
基」とは、例えばアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニ
ル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基などを示す。

20 該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、後述する「アルキル基」
及び「シクロアルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられ
る。

該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、
ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチ
25 ル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタ

デシルなどの「直鎖状または分枝状のC₁₋₁₅アルキル基」などが用いられる。

該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチルなどの「C₃₋₁₀シクロアルキル基」などが用いられる。

- 5 該「アルキル基」及び「シクロアルキル基」が有していてもよい置換基としては、
例えは(i)ニトロ基、(ii)ヒドロキシ基、オキソ基、(iii)シアノ基、(iv)カルバモ
イル基、(v)モノーまたはジーC₁₋₄アルキルーカルバモイル基（例えは、N-メ
チルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N,
N-ジエチルカルバモイルなど）、モノーまたはジーフェニルーカルバモイル基、
10 モノーまたはジーベンジルーカルバモイル基、カルボキシルーカルバモイル基、C
₁₋₄アルコキシーカルボニルーカルバモイル基、(vi)カルボキシル基、(vii)C₁₋₄
アルコキシーカルボニル基（例えは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、
プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）、(viii)スルホ基(-S
O₂OH)、(ix)ハロゲン原子（例えは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(x)
15 ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基（例えは、メトキシ、エトキシ、
プロポキシ、イソプロポキシなど）、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₄
アルコキシ基、カルボキシル基で置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄
アルコキシーカルボニル基で置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄
アルコキシ-C₁₋₄アルコキシ基、(xi)フェノキシ基、フェノキシ-C₁₋₄アルキ
20 ル基、フェノキシ-C₁₋₄アルコキシ基、(xii)ハロゲン化されていてもよいフェ
ニル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル-C₁₋₄アルキル基、ハロゲン化さ
れていてもよいフェニル-C₂₋₄アルケニル基、ハロゲン化されていてもよいフェ
ノキシ基（例えは、o-, m-またはp-クロロフェノキシ、o-, m-またはp
-ブロモフェノキシなど）、ピリジルオキシ基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋
25 C₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルコキシ基、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキ
ル基、(xiii)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ハロゲン化されていて
もよいC₂₋₄アルケニル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキルチオ基（例
えは、メチルチオ、エチルチオ、n-ブロピルチオ、イソブロピルチオ、n-ブチ
ルチオなど）、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ヒドロキ

シ基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキルチオ基、(xiv)メルカプト基、チオキソ基、(xv)ハロゲン原子、カルボキシル基およびC₁₋₄アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよいベンジルオキシ基またはベンジルチオ基、(xvi)ハロゲン化されていてもよいフェニルチオ基、ピリジルチオ基、フェニルチオ-C₁₋₄アルキル基、ピリジルチオ-C₁₋₄アルキル基、(xvii)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど)、フェニルスルフィニル基、フェニルスルフイニル-C₁₋₄アルキル基、(xviii)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、フェニルス

10 ルホニル基、フェニルスルホニル-C₁₋₄アルキル基、(xix)アミノ基、アミノスルホニル基、(xx)C₁₋₃アシルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノなど)、ベンジルオキシカルボニルアミノ、(xxi)モノーまたはジーC₁₋₄アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、(xxii)4ないし6員環状アミノ基(例えば、1-アゼチジニル、15 1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニルなど)、4ないし6員環状アミノーカルボニル基(例えば、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニルなど)、4ないし6員環状アミノ-C₁₋₄アルキル基、(xxiii)C₁₋₆アシル基(例えば、ホルミル、20 アセチルなどのハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルカノイルなど)、(xxiv)ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基、(xxv)5ないし10員複素環基(例えば、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジニル、3-または4-ピリダジニル、キノリル、イソキノリルインドリルなど)、(xxvi)5ないし10員複素環ーカルボニル基(例えば、2-または3-チエニルカルボニル、2-または3-フリルカルボニル、3-, 4-または5-ピラゾリルカルボニル、2-, 4-または5-チアゾリルカルボニ

- ル、3-、4-または5-イソチアゾリルカルボニル、2-、4-または5-オキサゾリルカルボニル、1-, 2-, 3-または1-, 2-, 4-トリアゾリルカルボニル、1H-または2H-テトラゾリルカルボニル、2-、3-または4-ピリジルカルボニル、2-、4-または5-ピリミジニルカルボニル、3-または4-ピリダジニルカルボニル、キノリルカルボニル、イソキノリルカルボニル、インドリルカルボニルなど)、(xxvii) ハロゲン化されていてもよい直鎖状または分枝状のC₂₋₅アルキレンオキシ基(例えば、エチレンオキシ、プロピレンオキシ、イソブチレンオキシなど)および(xxviii) ハロゲン化されていてもよい直鎖状または分枝状のC₁₋₄アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、テトラフルオロエチレンジオキシなど)などが用いられる。該「アルキル基」及び「シクロアルキル基」は、置換可能な位置に、これらの置換基を1ないし5個有していてもよい。
- 該「アルキル基」の好ましいものとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの直鎖状または分枝状のC₁₋₆アルキル基が挙げられ、該「C₁₋₆アルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子、C₁₋₄アルコキシ基、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、モノーまたはジーC₁₋₄アルキルカルバモイル基、ピリジルチオ基などの1ないし3個が用いられる。
- 該「アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、3-ブテニル、3-オクテニル、9-オクタデセニルなどの「C₂₋₁₈アルケニル基」などが用いられる。
- 該「シクロアルケニル基」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどの「C₃₋₈シクロアルケニル基」などが用いられる。
- 該「アルケニル基」及び「シクロアルケニル基」が有していてもよい置換基としては、前記「アルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。該「アルケニル基」の好ましいものとしては、例えばビニル、アリル、2-ブテン、3-ブテンなどのC₂₋₆アルケニル基などが挙げられる。該「C₂₋₆アル

ケニル基」が有していてもよい置換基としては、例えば前記「C₁₋₆アルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

該「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニルなどの「C₂₋₁₀アルキニル基」などが用いられる。

該「アルキニル基」が有していてもよい置換基としては、前記「アルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

該「アルキニル基」の好ましいものとしては、例えばエチニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルなどのC₂₋₆アルキニル基などが挙げられる。該「C₂₋₆アルキニル基」が有していてもよい置換基としては、例えば前記「C₁₋₆アルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

該「アラルキル基」としては、C₇₋₁₆アラルキル基などが用いられ、具体的には、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどのフェニル-C₁₋₆アルキル基および、例えば(1-ナフチル)メチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチルなどのナフチル-C₁₋₆アルキル基などが挙げられる。

該「アラルキル基」が有していてもよい置換基としては、前記「アルキル基」が有していてもよい置換基の他、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど)、C₂₋₆アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど)、C₁₋₃アシル基(例えば、ホルミル、アセチルなど)、C₁₋₄アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど)、カルバモイル基、モノーまたはジ-C₁₋₄アルキルカルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイルなど)、モノーまたはジ-C₁₋₄アルケニルカルバモイル基(例えば、N-ビニルカルバモイルなど)などが挙げられ、該「アラルキル基」は置換可能な位置にこれらの置換基を1ない

し4個有していてもよい。

該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェナントリル、アントリル(anthryl)などの芳香族単環式、2環式または3環式のC₆₋₁₄アリール基、ビフェニル基、トリル基などが用いられる。

- 5 該「アリール基」が有していてもよい置換基としては、前記「アラルキル基」が有していてもよい置換基の他、オキソ基なども用いられ、該「アリール基」は置換可能な位置にこれらの置換基を1ないし4個、好ましくは1または2個有していてもよい。オキソ基を有するアリール基としては、例えばベンゾキノニル、ナフトキノニル、アンスラキノニルなどが挙げられる。
- 10 「炭化水素基」が、シクロアルキル基、アリール基またはアラルキル基である場合には、例えば、C₁₋₁₀アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、デシルなど）、C₂₋₁₀アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど）、フェニル-C₂₋₄アルケニル基（例えばフェニルエテニルなど）、モノーまたはジーC₁₋₆アルケニルカルバモイル基（例えば、
- 15 N-ビニルカルバモイルなど）、C₆₋₁₄アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル）、C₇₋₂₀アラルキル基（例えばベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチルなど）、スチリル基、オキソ基などで置換されていてもよい。「炭化水素基」の「置換基」は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。
- 20 また、「炭化水素基」が、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アラルキル基、アリール基などの環状基である場合、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキレンジオキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₂₋₅アルキレンオキシ基などの置換基を有していてもよく、あるいは、これらの環状基同士が縮合して、2環式または3環式の縮合炭化水素基を形成していてもよく、かかる縮合炭化水素基は、前述の「アルキル基」及び「シクロアルキル基」が有していてもよい置換基と同様な基を有していてもよい。

本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-また

は3-ピロリル、2-、4-または5-オキサゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-イミダゾリル、3-、4-または5-イソオキサゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、3-または5-(1,2,4-オキサジアゾリル)、1,3,4-オキサジアゾリル、5-3-または5-(1,2,4-チアジアゾリル)、1,3,4-チアジアゾリル、4-または5-(1,2,3-チアジアゾリル)、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員環基、例えば2-、3-または4-ピリジル、N-オキシド-2-、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-ピリミジニル、N-オキシド-2-、4-または5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、オキソイミダゾリル、ジオキソトリアジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラニル、チオピラニル、1,4-オキサジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、オキソトリアジニル、3-または4-ピリダジニル、15 ピラジニル、N-オキシド-3-または4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員環基、例えばベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル、トリアゾロ[4,5-b]ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、キノリジニル、1,8-ナフチリジニル、ブリニル、ブテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、ベンゾオキサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合環基等の炭素原子以外に例えば酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員環またはその縮合環(ベンゼン環との縮合も含む)等が用いられる。

「置換基を有していてよい複素環基」の「置換基」としては、前記「置換基を有していてよい炭化水素基」の「置換基」で述べたような基等、特に「炭化水素基」がシクロアルキル基、アリール基、アラルキル基である場合の置換基等が用い

られる。置換基は、複素環上の置換可能な位置に 1 ないし 5 個好ましくは 1 又は 2 個置換していくてもよい。

本明細書中で用いられる用語「低級アルキル基」は、例えばメチル、エチル、ブロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの直鎖状もしくは分枝状の炭素数 1 - 6 のアルキル基などを示す。

前記式中、 A_{r^1} は置換基を有していてもよい芳香環基を、 A_{r^2} は置換基を有する芳香環基を示す。

A_{r^1} としての「置換基を有していてもよい芳香環基」における「芳香環基」が 10 有していてもよい「置換基」および A_{r^2} としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」が有する「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」で述べたような基等が用いられる。置換基は、芳香環基の置換可能な位置に 1 ないし 5 個好ましくは 1 又は 2 個置換していくてもよい。

A_{r^1} としての「置換基を有していてもよい芳香環基」における「芳香環基」が 15 有していてもよい「置換基」としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基（例、フェノキシ基など）などが好ましく、 A_{r^1} としての「置換基を有していてもよい芳香環基」における「芳香環基」がフェニルであり、該フェニルが 1 個の置換基を有する場合の置換位置としては、メタ位またはパラ位が好ましい。

A_{r^2} としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」が有していてもよい「置換基」としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基などが好ましく、 A_{r^2} としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」がフェニルであり、該フェニルが 1 個の置換基を有する場合の置換位置としては、メタ位またはパラ位が好ましい。

A_{r^1} としての「置換基を有していてもよい芳香環基」における「芳香環基」および A_{r^2} としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」としては、アリール基、ヘテロアリール基などが挙げられる。

該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェナントリル、アントリル(anthryl)などの芳香族単環式、2環式または3環式のC₆₋₁₄アリール基、ピフェニル基、トリル基などが用いられるが、なかでも、フェニルが好ましく用いられる。

- 5 該「ヘテロアリール基」としては、例えば2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-、4-または5-オキサゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-イミダゾリル、3-、4-または5-イソオキサゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、3-または5-(1, 2, 4-オキサジアゾリル)、1, 3, 4-オキサジアゾリル、3-または5-(1, 2, 4-チアジアゾリル)、1, 3, 4-チアジアゾリル、4-または5-(1, 2, 3-チアジアゾリル)、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員の芳香環基、例えば2-、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員の芳香環基、またはこれらの5または6員の芳香環基同士またはこれらの5または6員の芳香環基がベンゼン環と結合して形成する縮合環基(好ましくは、2環式の縮合環基)等が用いられる。
- 10
- 15

- 20 A_r¹としての「置換基を有していてもよい芳香環基」における「芳香環基」およびA_r²としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」としては、それぞれ5または6員の芳香環基が好ましく用いられ、なかでも、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基などが好ましく用いられる。

前記式中、A_r²は置換基を有していてもよい芳香環基を示す。

- 25 A_r²としての「置換基を有していてもよい芳香環基」としては、A_r²としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」およびA_r²としての「置換基を有する芳香環基」などと同様なものが挙げられる。

前記式中、Rはアシル基を示す。該「アシル基」は前述の何れのものであってもよく、例えば、R^{1N}COOH、R^{1N}OOCOOHなどのカルボン酸、例えばR^{1N}S

O_3H などのスルホン酸、例えば $\text{R}^{1N}\text{SO}_2\text{H}$ などのスルフィン酸、例えば $\text{R}^{1N}\text{OPO(OH)}$ などのリン酸、例えば $\text{R}^{1N}\text{N}(\text{R}^{2N})\text{COOH}$ などのカルバミン酸(R^{1N} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 R^{2N} は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)などから OH 基を除いて得られるアシル基が用いられ、具体的には R^{1N}CO 、 R^{1N}OCO 、 R^{1N}SO_2 、 R^{1N}SO 、 $\text{R}^{1N}\text{OPO(OH)}$ 、 $\text{R}^{1N}\text{N}(\text{R}^{2N})\text{CO}$ (R^{1N} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 R^{2N} は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)などが用いられる。ここで、 R^{1N} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、 R^{1N} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」および R^{2N} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、それぞれ前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」および前記 R^2 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様なものが用いられる。

15 R としては、式 $\text{R}^{1N}\text{CO}-$ (R^{1N} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)で表される基が好ましく用いられる。また、 R^{1N} としては、置換基を有していてもよい環状炭化水素基(例、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基など)、置換基を有していてもよい複素環基などの環状基が好ましく、とりわけ、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基などの置換基を有していてもよい芳香環基(Ar^1 としての「置換基を有していてもよい芳香環基」と同様な基など)が好ましく用いられる。

なかでも、 R としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルなどから選ばれた置換基1～3個をそれぞれ有していてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{6-10} アリールカルボニル(例、ベンゾイル、ナフトイルなど)、ジヒドロナフタレンカルボニル、テトラヒドロナフタレンカルボニル、ベンゾシクロヘプテンカルボニル(好ましくはベンゾ[a]シクロヘプテンカルボニルなど)、

ベンゾシクロオクテンカルボニルが好ましい。

前記式中、 OR' は保護されていてもよい水酸基を示す。ここで、 R' は水素原子または水酸基の保護基(好ましくは、 R' は水素原子またはアシル基)を示し、水酸基の保護基としては、例えば、アシル基、置換基を有していてもよいC₅-₆アルキル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいC₇-₁₀アラルキル、置換基を有していてもよいピラニル、置換基を有していてもよいフラニル、置換基を有していてもよいシリルなどが挙げられる。

R' で示される「水酸基の保護基」としてのアシル基は前述の何れのものであってもよく、例えば、 $R^{10}COOH$ 、 $R^{10}OCOOH$ などのカルボン酸、例えばR¹⁰SO₃Hなどのスルホン酸、例えばR¹⁰SO₂Hなどのスルフィン酸、例えばR¹⁰OPO(O R^{20})OHなどのリン酸、例えばR¹⁰N(R²⁰)COOHなどのカルバミン酸(R^{10} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 R^{20} は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)などからOH基を除いて得られるアシル基が用いられ、具体的にはR¹⁰CO、R¹⁰OCO、R¹⁰SO₂、R¹⁰SO、R¹⁰OPO(O R^{20})、R¹⁰N(R²⁰)CO (R^{10} は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 R^{20} は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)などが用いられる。ここで、 R^{10} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、 R^{10} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」および R^{20} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、それぞれ前記R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、前記R¹で示される「置換基を有していてもよい複素環基」および前記R²で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様なものが用いられる。

R' で示される「水酸基の保護基」としての「アシル基」としては、式 $R^{10}CO-(R^{10}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)で表される基が好ましく用いられる。また、 R^{10} としては、置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基(例、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基など)などが好ましく、なかでも、置換基を有していてもよいアルキル基な

どが好ましく、とりわけ、置換基を有するアルキル基（例えば、ハロゲン原子、C₁₋₄アルコキシ基、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、モノーまたはジーC₁₋₄アルキルカルバモイル基、アミノ基、モノーまたはジーC₁₋₄アルキルアミノ基、ピリジルチオ基などから選ばれる

5 置換基1ないし3個を有するC₁₋₆アルキル基など）などが好ましく用いられる。

R'で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基」における「C₁₋₆アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなどが挙げられ、該「C₁₋₆アルキル基」は、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨードなど）、

10 フェニル、C₇₋₁₀アラルキル、ニトロ基などの置換基を1ないし4個程度有していてもよい。

R'で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよいフェニル基」における「フェニル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨードなど）、C₁₋₆アルキル、

15 フェニル、C₇₋₁₀アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

R'で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル」における「C₇₋₁₀アラルキル」としては、例えば、ベンジルなどが挙げられ、該「C₇₋₁₀アラルキル」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨードなど）、C₁₋₆アルキル、フェニル、C₇₋₁₀アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

R'で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよいピラニル基」における「ピラニル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨードなど）、C₁₋₆アルキル、フェニル、C₇₋₁₀アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

R'で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよいフラニル基」における「フラニル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハ

ロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨードなど）、C₁₋₆アルキル、フェニル、C₇₋₁₀アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

R'’で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよいシリル基」における「シリル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、C₁₋₆アルキル、フェニル、C₇₋₁₀アラルキルなどが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

R'’としては、水素原子などが好ましく用いられる。

前記式中、R'は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。

10 R'としては、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基（好ましくは、ハロゲン原子、C₁₋₄アルコキシ基、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、モノーまたはジーC₁₋₄アルキルカルバモイル基およびピリジルチオ基から選ばれた置換基1ないし3個を有していてもよいC₁₋₆アルキル基など）などが好ましく、水素原子、C₁₋₆アルキル基などが15より好ましく、なかでも、水素原子が好ましく用いられる。

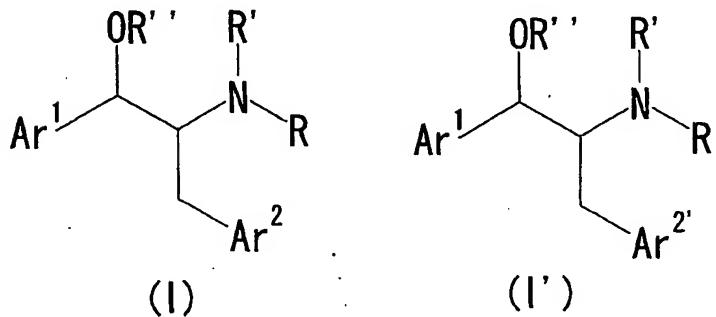
前記式（I）で表される化合物またはその塩としては、

19 Rが式 R^{1N}CO-（R^{1N}は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）で表される基であり、R'’が水素原子であり、R'が水素原子である化合物またはその塩；

20 A^{r1}がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい5または6員の芳香環基（例えば、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基など；好ましくは、フェニル基など）であり、A^{r2}がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低25級アルキル基およびハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有する5または6員の芳香環基（例えば、フェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基など；好ましくは、フェニル基など）であり、Rがハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシおよびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルから選ばれた置換基をそれぞれ有していてもよ

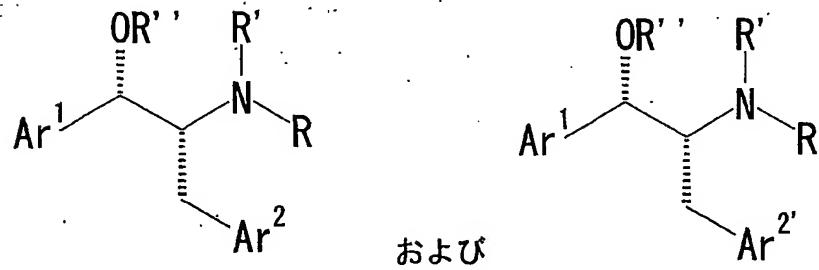
いC₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₆₋₁₀アリールカルボニルまたはベンゾ[a]シクロヘプテンカルボニルであり、R'が水素原子であり、R'が水素原子である化合物またはその塩；などが好ましく用いられる。

5 また、式 (I) または式 (I')



[式中、各記号は前記と同意義]で表される化合物は、少なくとも2個の不斉炭素を有するので、これらの不斉炭素に基づく光学活性体は少なくとも4個存在するが、その各々およびそれらの任意の混合物も式(I)で表される化合物に包含される。

10 また、式(I)および式(I')で表される化合物としては、式



[式中、各記号は前記と同意義] で表される化合物が好ましく用いられる。

本発明の式(I)または式(I')で表される化合物の塩としては、医薬品として許容される塩ないし生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸(例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など)あるいは有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蘿蔴酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など)などが用いられる。さらに本発明の式(I)で表される化合物がカル

ポン酸などの酸性基を有している場合、式（I）で表される化合物は、例えば無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属、またはアンモニアなど）あるいは有機塩基（例えば、トリエチルアミンなどのトリー-C_{1~3}アルキルアミンなど）と塩を形成していくても
5 よい。

本発明の式（I）で表される化合物の原料化合物も、上記と同様の塩が用いられるが、反応に支障のない限り特に限定されない。

本発明の式（I）で表される化合物またはその塩〔以下、化合物（I）と称することがある〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による
10 反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボ
15 ニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）、化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例えば、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパンオイル化、ピバロイル化、サクシニル
20 化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）、あるいは、化合物（I）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエス
テル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロ
25 イルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によ
って化合物（I）から製造することができる。

また化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第

7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件で化合物(I)に変化するものであってもよい。

また、式(I')で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(I')と称することがある〕のプロドラッグとしては、化合物(I)のプロドラッグと同様なものが挙げられる。
5

また、化合物(I)または化合物(I')は水和物であってもよい。

化合物(I)または化合物(I')の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは従来の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。

10 本発明の化合物(I)の好ましい具体例を以下に示す。

- N-[(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
- 4-フルオロ-N- ((1 R, 2 S) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- (4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル) -1-ナフタレンカルボキサミド、
15
- N-[(1 R, 2 S) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
- N-[(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル] -5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド、
20
- N-[(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル] -6, 7, 8, 9
-テトラヒドロ-5 H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
25
- 4-フルオロ-N- [(1 R, 2 S) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド、
- N-[(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3-

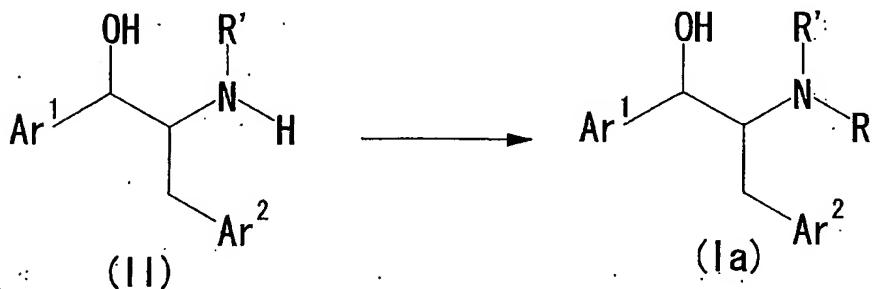
(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -5, 6, 7, 8
-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-カルボキサミド、
N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- (4-
イソプロピルベンジル) エチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプ
5 テン-1-カルボキサミド、
N- ((1 R S, 2 S R) -2- (3-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4-
- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベ
ンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
N- ((1 R S, 2 S R) -2-ヒドロキシ-2- (4-フェノキシフェニル) -1- ((4-
10 - (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベ
ンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1,
1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-
-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
15 N- ((1 R S, 2 S R) -2-ヒドロキシ-2- (4- (フェニルオキシ) フェニル)
-1- ((3- ((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチ
ル) エチル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサ
ミド、
N- ((1 R S, 2 S R) -2- (4- ((4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ)
20 フェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((3- ((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)
オキシ) フェニル) メチル) エチル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロ
ヘプテン-1-カルボキサミド、
N- ((1 R S, 2 S R) -2- (2-フルオロピリジン-4-イル) -2-ヒドロキシ-
1- ((3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチ
25 ル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
N- ((1 R S, 2 R S) -2- (6-フルオロピリジン-2-イル) -2-ヒドロキシ-
1- ((3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチ
ル) -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
N- [(1 R S, 2 S R) -1- (4-tert-ブチルベンジル) -2- (3-

クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] - 5 - クロロ - 1 - ナフトアミド、
4 - フルオロ - N - { (1R S, 2S R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 -
ヒドロキシ - 1 - [(2, 2, 3, 3 - テトラフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1,
4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) メチル] エチル} - 1 - ナフトアミドおよびこ
れらの塩など。

以下に本発明の化合物（I）の合成法を説明するが、以下の各合成法の説明において塩を形成し得る原料化合物は、塩の形で用いてもよく、このような塩としては特に限定されないが、例えば前記化合物（I）で述べたごとき塩が用いられる。

本発明の化合物(I)において、R'、'が水素原子である化合物(Ia)は、例
10 えば、次の方法などによって合成することができる。

(i)



[式中の記号は、前記と同意義]

本方法は化合物 (II) をアシル化して化合物 (I) を得る方法である。

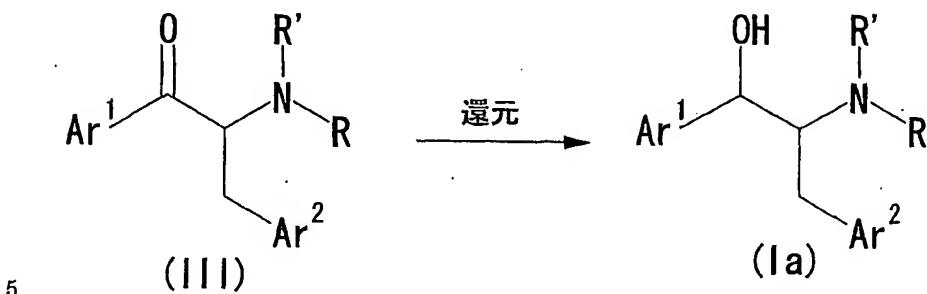
15 化合物 (II) を化合物 (I) に変換する反応は、自体公知の反応であり、例えば
第4版実験化学講座(丸善)第22巻有機合成IV 138-151頁, 259-271
頁、第24巻有機合成VI 391-392頁, 396-397頁などに記載あるいは引
用されている条件に準じてあるいは参考にして行うことができる。

また、化合物(I)において、R'、が水素原子である化合物(Ia)を水酸基の保護反応に付すことにより、R'、が水酸基の保護基である化合物(Ib)への変換を行うことが可能であるが、例えば、R'、がアシル基である場合には、本方法に準じて行うこともできる。

水酸基への保護基を導入する反応は、それ自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば「PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC COMPOUNDS」(1973)の如きに記載されている。

C SYNTHESIS」Second Edition (JOHN WILEY & SONS, INC.) 10-142頁などに記載あるいは引用されている条件に準じてあるいは参考にして行うことができる。

(i j)



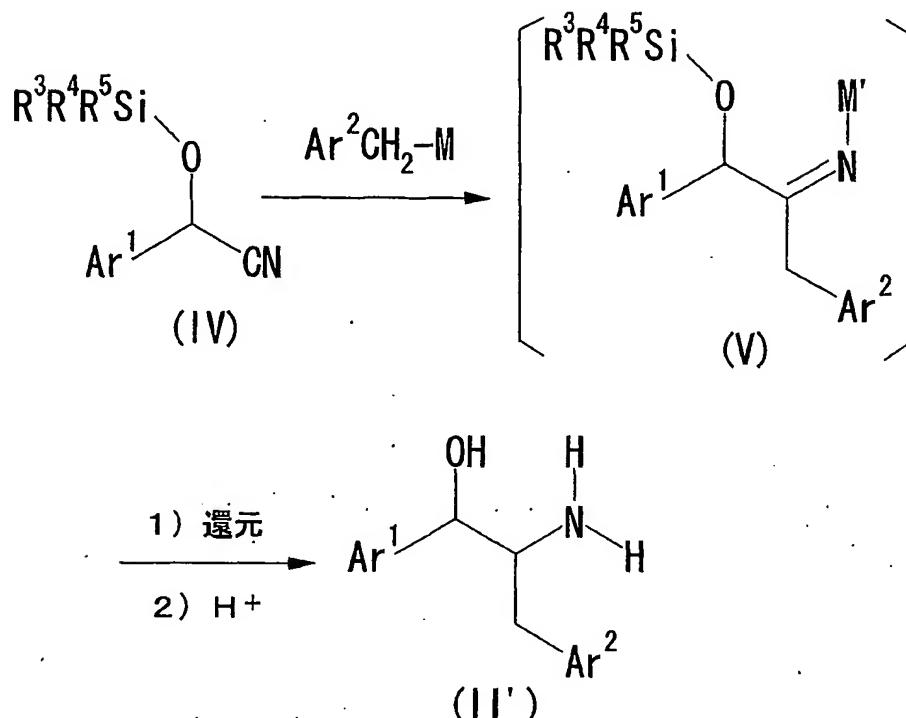
〔式中の記号は、前記と同意義〕

化合物 (III) の還元反応では、化合物 (III) に対して還元剤を使用する方法、触媒存在下における接触水素添加、鉛や白金を陰極とした電解還元などを用いることができる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素亜鉛などの金属水素錯化合物やジボランなどが挙げられ、還元剤は 1 当量ないし大過剰 (好ましくは 1-10 当量) 使用する。水素添加において用いる触媒としてはパラジウム、白金、ニッケル、ロジウムなど金属あるいはこれらの酸化物、塩、錯体などが挙げられ、これらの触媒は炭素など種々の担持物に担持させて用いることもできる。また水素添加は常圧ないし加圧下で行うことができる。この際用いる溶媒は、還元剤の種類によって適宜選択することができ、例えばアルコール類 (例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類 (例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素 (例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど)、非プロトン性極性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど) などが挙げられる。また、還元剤を用いる還元においては反応制御のために塩化亜鉛、塩化マンガン、塩化アルミニウム、塩化マグネシウムなどの金属ハロゲン化物を触媒量ないしは大過剰 (好ましくは 0.1 ないし 2 当量) 加えて反応を行うこともできる。反応時間は 0.5 ないし 72 時間、好ましくは 1 ないし 24 時間である。反応温度は -100 から 100°C (好ましくは -80 ないし 50°C) で

行うことができる。

化合物 (II) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

(i) R' が水素原子である場合

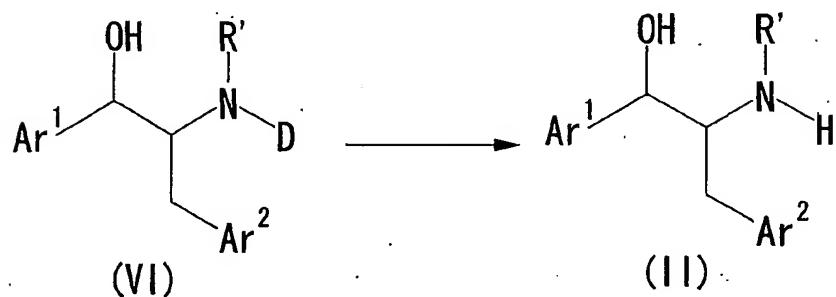


- 5 [式中、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル、
置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₆
アラルキルを、Mはナトリウム、マグネシウムなどの金属原子(2価の金属の場合、
残りの1価はハロゲン原子などで占有されていてもよい)を示し、M'は水素原子
またはナトリウム、マグネシウムなどの金属原子(2価の金属の場合、残りの1価
10 はハロゲン原子などで占有されていてもよい)を示し、その他の記号は前記と同意
義]

本方法は化合物 (IV) に $\text{Ar}^2\text{CH}_2-\text{M}$ を反応させ、生成するイミンまたはイミニウムイオン (V) を還元した後、シリルエーテルを酸により脱保護して化合物 (II')を得る方法である。該反応では化合物 (IV) に対して、 $\text{Ar}^2\text{CH}_2-\text{M}$ を
15 1当量ないし大過剰(好ましくは1-10当量) 使用する。引き続き行う還元反応
は還元剤を使用する方法、触媒存在下における接触水素添加、鉛や白金を陰極とし

た電解還元などを用いることができる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素亜鉛などの金属水素錯化合物やジボランなどが挙げられ、還元剤は1当量ないし大過剰(好ましくは1-10当量)使用する。水素添加において用いる触媒としてはパラジウム、白金、ニッケル、ロジウムなど金属あるいはこれらの酸化物、塩、錯体などが挙げられ、これらの触媒は炭素など種々の担持物に担持させて用いることもできる。また水素添加は常圧ないし加圧下で行うことができる。この際用いる溶媒は、例えばエーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、炭化水素(例えば、トルエン、ヘキサンなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど)などが挙げられる。反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は-100から100°C(好ましくは-80ないし50°C)で行うことができる。還元反応の後、反応混合物に対し塩酸、硫酸、酢酸等の酸の水溶液を加え、シリルエーテルを脱保護して、化合物(II')を得ることができる。

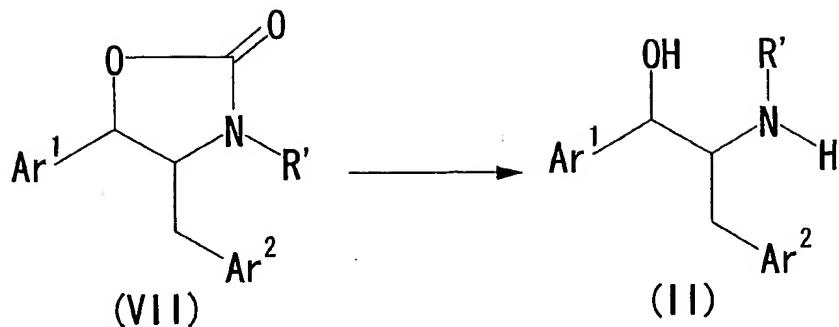
15 (i i)



[式中、Dはtert-ブロキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル等のようなアミノ基の保護基を示し、他の記号は前記と同意義]

20 化合物 (VI) のアミノ基の保護基を脱保護して化合物 (II) を得る方法である。アミノ基の保護基の除去反応は、自体すべて公知の反応であり、それらの条件に準じて行なうことができる。

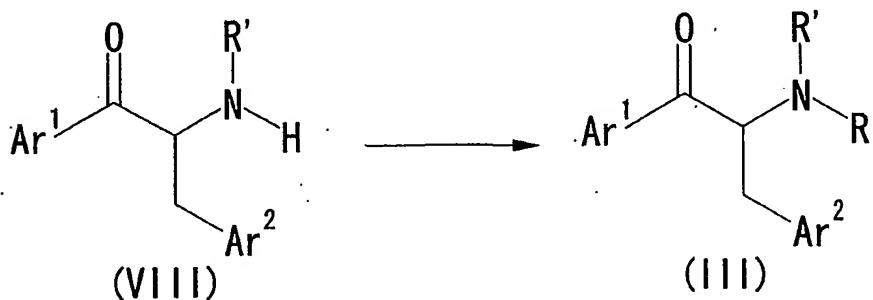
(i i i)



[式中の記号は、前記と同意義]

化合物 (VII) の化合物 (II) への変換反応は、水酸化ナトリウムや水素化カリウムなど金属水酸化物の水溶液、塩酸や硫酸などの酸水溶液、ヨウ化トリメチルシリルなど 1 当量ないし大過剰存在下で行われる。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルム等）、ケトン類（例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど）、および非プロトン性極性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）などが挙げられる。反応時間は 10 分間ないし 24 時間、反応温度は -20 から 200°C (好ましくは 0 ないし 100°C) で行うことができる。

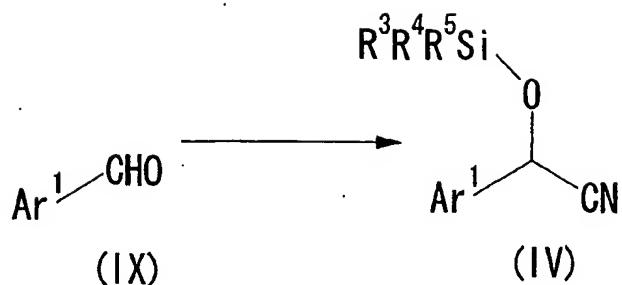
化合物 (III) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



15 [式中の記号は、前記と同意義]

化合物 (VIII) の化合物 (III) への変換反応は、例えば化合物 (I) の合成における (i) に示す方法と同様の条件下で行われる。

化合物 (IV) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

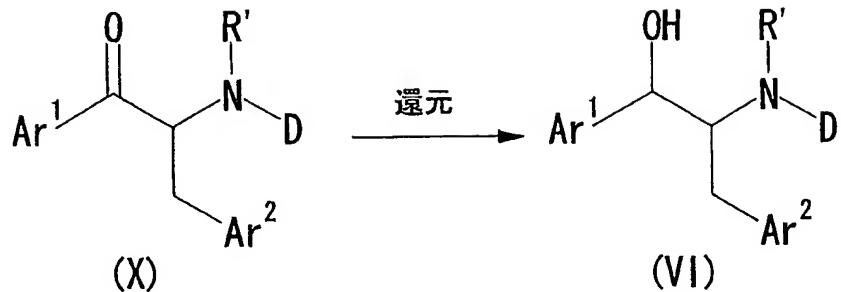


[式中の記号は、前記と同意義]

化合物 (IX) を化合物 (IV) に変換する反応は、自体公知の反応であり、例えば Tetrahedron Lett., 26, 4275-4278 (1985)、J. Org. Chem., 51, 413-415 (1986)、Tetrahedron Lett., 28, 5513-5516 (1987)、Chem. Lett., 537-540 (1991)、J. Chem. Soc: Chem. Comm. 1752-1753 (1991)、J. Org. Chem., 55, 1479-1483 (1990)、J. Fluorine Chem., 35, 287-294 (1987)、Tetrahedron Lett., 33, 2159-2162 (1992)、Tetrahedron Lett., 34, 4001-4004 (1992) などに記載あるいは引用されている条件に準じてあるいは参考にして行うことができる。

化合物 (VI) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

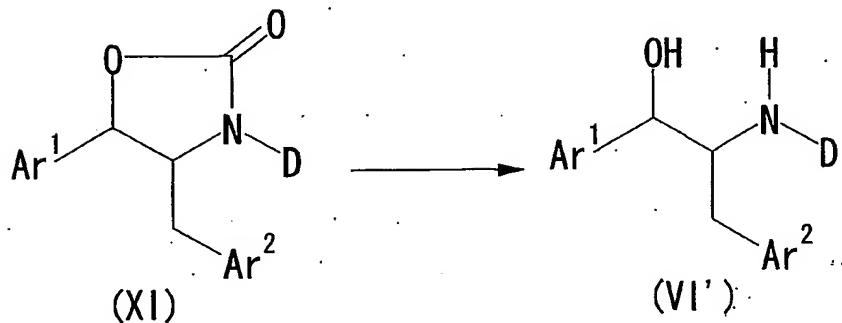
(i)



[式中の記号は、前記と同意義]

化合物(X)の化合物(VI)への変換反応は、例えば化合物(I)の合成における(i i)に示す方法と同様の条件下で行われる。

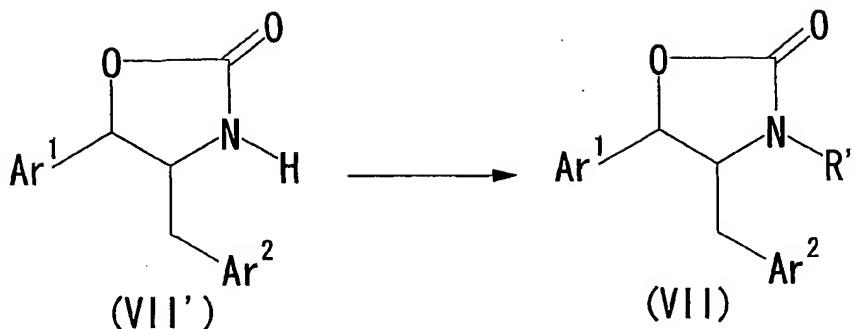
(i) R' が水素原子である場合



[式中の記号は、前記と同意義]

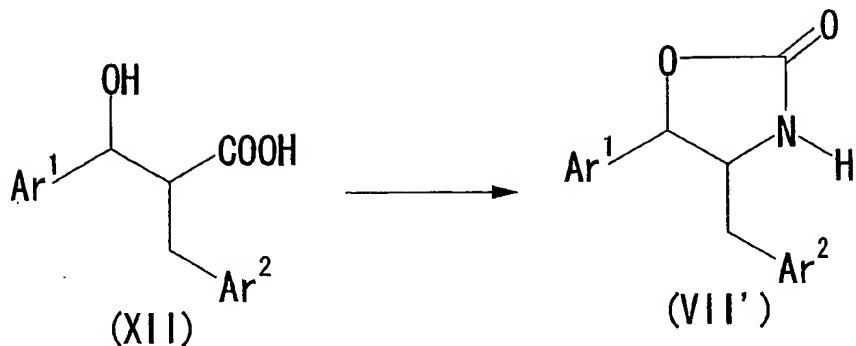
化合物 (XI) の化合物 (VI') への変換反応は、例えば化合物 (II) の合成における (i i i) に示す方法と同様の条件下で行われる。

化合物 (VII) は R' が水素原子ではない場合、例えば以下に示す方法によって合成することができる。



[式中の記号は、前記と同意義]

- この方法は化合物 (VII') をアルキル化剤と反応させて、化合物 (VII) を得る方法である。該反応では化合物 (VII') に対してアルキル化剤を 1 当量ないし大過剰（好ましくは 1—10 当量）使用する。この際、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) などの塩基性化合物を 1—10 当量用いてもよい。
- 用いるアルキル化剤としては、ハロゲン化炭化水素、メタンスルホン酸アルキルや p-トルエンスルホン酸アルキルなどのスルホン酸エステル類などが挙げられる。また該反応は、反応促進剤としてヨウ化ナトリウムなどのヨウ化アルカリ金属を 1 当量ないし大過剰（好ましくは 1—10 当量）加えてよい。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルム等）、ケトン類（例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど）、および非プロトン性極性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）などが挙げられる。反応時間は 10 分間ないし 24 時間、好ましくは 0.5 ないし 6 時間である。反応温度は −20 から 200 °C（好ましくは 0 ないし 150 °C）で行うことができる。
- 化合物 (VII')（化合物 (VII) で R' が水素原子の場合）は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



[式中の記号は、前記と同意義]

この方法は化合物 (XII) のカルボキシル基をアシリアジドに変換し、これをいわゆるクルチウス (Curtius) 転移反応を用いてイソシアネートに誘導、生じたイソシアネートが分子内の水酸基と環化反応して化合物 (VII') を得る方法である。該反応の中でアシリアジドは、例えば以下に述べる 3 つの方法で合成することができる。

A法：まず、化合物 (XII) を 1 当量ないし大過剰のハロゲン化剤（例えば塩化チオニル、塩化オキザリル、五塩化リンなど）で処理してハロゲン化アシリルに変換する。本反応ではピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの塩基性化合物を 1 - 1.0 当量用いてよい。該反応は、反応促進剤として N, N-ジメチルホルムアミドを触媒量加えてもよい。この際用いる溶媒としては、例えばエーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルム等）、ケトン類（例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど）、エステル類（例えば酢酸エチルなど）、および非プロトン性極性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）などが挙げられる。反応温度は -100 から 200 °C (好ましくは -20 ないし 100 °C) で行うことができる。得られたハロゲン化アシリルを、1 当量ないし大過剰のアジ化アルカリ金属塩（例えばアジ化ナトリウムなど）と反応させてアシリアジドを生成する。本反応ではピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの塩基性化合物を 1 - 1.0 当量用いてよい。この際用いる溶媒としては、例えばエーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルム等）、ケトン類（

メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応温度は-100から200°C(好ましくは-20ないし100°C)で行うことができる。

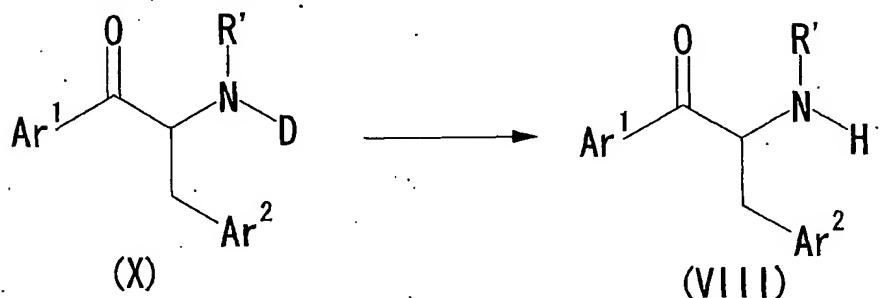
- B法: 化合物(XII)をA法で述べた方法でハログン化アシルに変換した後、これを1当量ないし大過剰のヒドラジンと処理してヒドラジドにする。本反応ではピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの塩基性化合物を1-10当量用いてもよい。この際用いる溶媒としては、例えばエーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハログン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応温度は-100から200°C(好ましくは-20ないし100°C)で行うことができる。得られたヒドラジドを1当量ないし大過剰の亜硝酸(酸存在下で例えば亜硝酸ナトリウムなどの亜硝酸金属塩から発生させることもできる)と処理してアシルアジドを生成する。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハログン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応温度は-100から200°C(好ましくは-20ないし50°C)で行うことができる。
- C法: 化合物(XII)に1当量ないし大過剰のジフェニルホスホリルアジドを反応させてアシルアジドを生成する。この際、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]

- オクタン (DABCO) などの塩基性化合物を 1 – 10 当量用いてよい。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルム等）、ケトン類（例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど）、エステル類（例えば酢酸エチルなど）、および非プロトン性極性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）などが挙げられる。反応時間は 10 分間ないし 24 時間、好ましくは 0.5 ないし 6 時間である。反応温度は –20 から 200 °C で行うことができる。
- 10 得られたアシリルアジドをクルチウス転移反応に供することにより、イソシアネートに誘導する。該反応は得られたアシリルアジドを 30 から 200 °C に加熱することにより実施される。この際、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) などの塩基性化合物を 1 – 10 当量用いてよい。この際、例えば水、アルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルム等）、ケトン類（例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど）、エステル類（例えば酢酸エチルなど）、および非プロトン性極性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）などの溶媒中で行うこともできる。反応時間は 10 分間ないし 24 時間、好ましくは 0.5 ないし 6 時間である。本反応条件下で、クルチウス反応に引き続く分子内環化反応を同一系内で進行させ、化合物 (VII') へ誘導することもできる。
- 20 クルチウス反応により得られたイソシアネートの化合物 (VII') への誘導は、イソシアネートを、30 から 200 °C に加熱することにより実施される。この際、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) などの塩基性化合物を 1 – 10 当量用いてよい。この際、例えば水、アルコール類（例えば、

メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などの溶媒中で行うこともできる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。

化合物 (XII) から化合物 (VII') までの一連の反応はそれぞれの中間体を単離することなく、同一系内で行うこともできる。

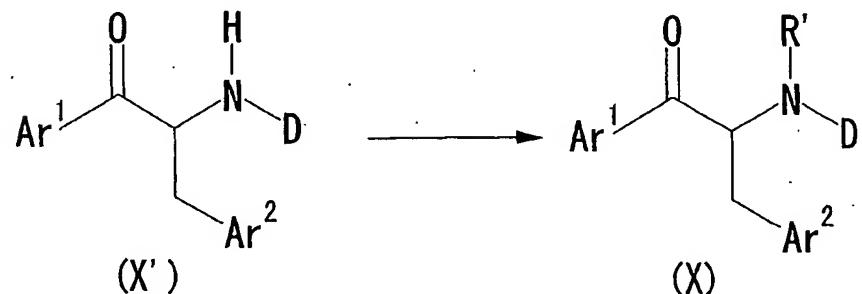
10 化合物 (VIII) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



[式中の記号は、前記と同意義]

化合物 (X) の化合物 (VIII) への変換反応は、例えば化合物 (II) の合成における (i i) に示す方法と同様の条件下で行われる。

15 化合物(X)はR'が水素原子ではない場合、例えば以下に示す方法によって合成することができる。

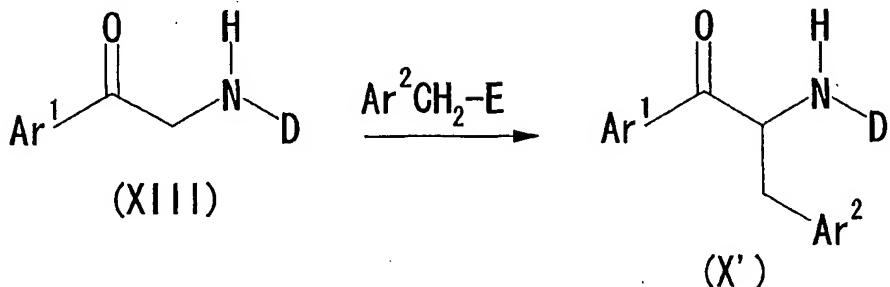


[式中の記号は、前記と同意義]

化合物 (X') の化合物 (X) への変換反応は、例えば化合物 (VII)' の合成に示す

方法と同様の条件下で行われる。

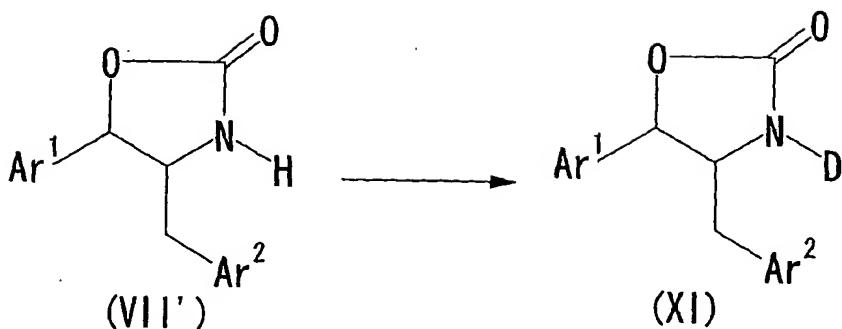
化合物(X')（化合物(X)でR'が水素原子の場合）は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



- 5 [式中、Eはクロロ、プロモ、ヨード等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、
p-トルエンスルホニルオキシ等のような脱離基を示し、その他の記号は前記と同
意義]

本反応は化合物(XIII)を塩基性化合物存在下でAr²CH₂-Eと反応させて化合物(X')を得る方法である。該反応では化合物(XIII)に対して、1当量ないし大過剰の塩基性化合物および1当量ないし大過剰のAr²CH₂-Eを使用する。この際用いる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)などが挙げられる。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。反応温度は-20から200°C(好ましくは0から80°C)で行うことができる。

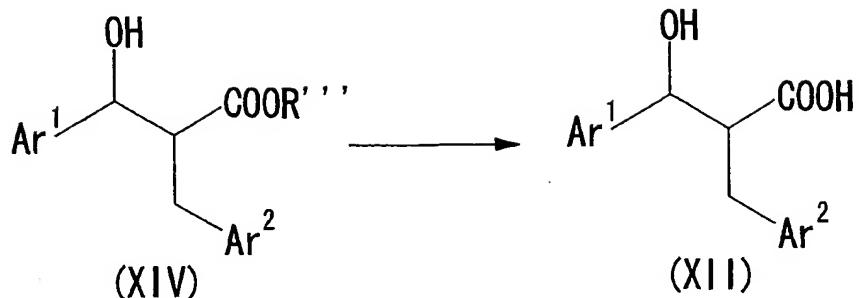
化合物 (XI) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



[式中の記号は、前記と同意義]

本反応は化合物 (VII') を塩基性化合物存在下でアミノ基の保護基を導入するための試薬と反応させて化合物 (XI) を得る方法である。該反応では化合物 (VII')

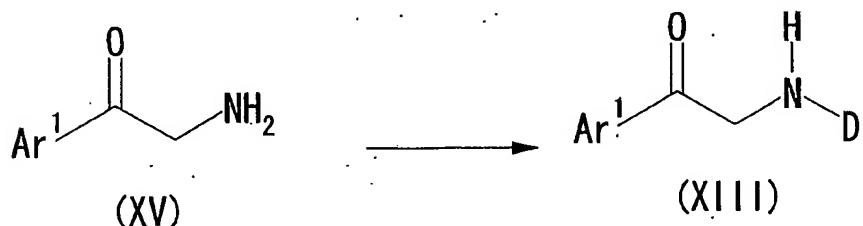
5. に対して、1当量ないし大過剰の塩基性化合物および1当量ないし大過剰のアミノ基の保護基を導入するための試薬を使用する。この際用いる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) などが挙げられる。
10. この際用いるアミノ基の保護基を導入するための試薬としては、例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、酢酸クロリド、クロロ炭酸ベンジル、二炭酸ジ-tert-ブチルなどが挙げられる。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。反応温度は-20から200°C(好ましくは0から80°C)で行うことができる。
15. 化合物 (XII) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



[式中、R'”は置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₆アラルキルを示し、その他の記号は前記と同意義]

- 5 化合物(XIV)のエステル基を加水分解して化合物(XII)を得る方法である。エステル基の加水分解反応は、自体すべて公知の反応であり、それらの条件に準じて行うことができる。

化合物 (XIII) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

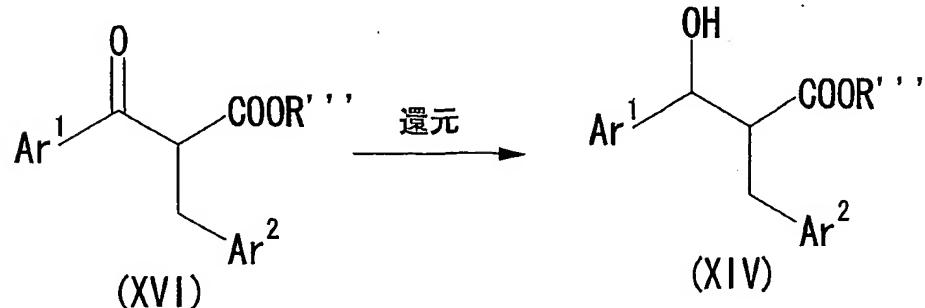


- ## 10 [式中の記号は、前記と同意義]

化合物 (XV) のアミノ基に保護基を導入して化合物 (XIII) を得る方法である。

アミノ基を保護基で保護する反応は、自体すべて公知の反応であり、それらの条件に準じて行うことができる。

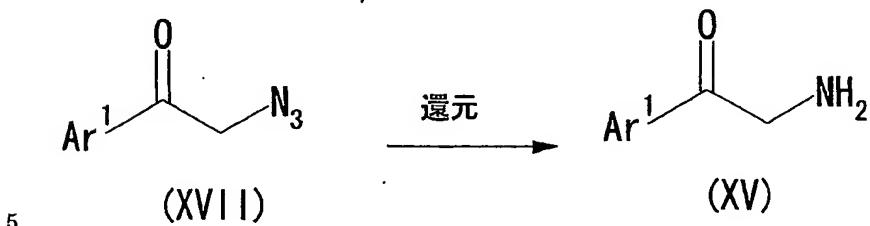
化合物 (XIV) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



[式中の記号は、前記と同意義]

化合物 (XVI) の化合物 (XIV) への変換反応は、例えば化合物 (I) の合成における (i i) に示す方法と同様の条件下で行われる。

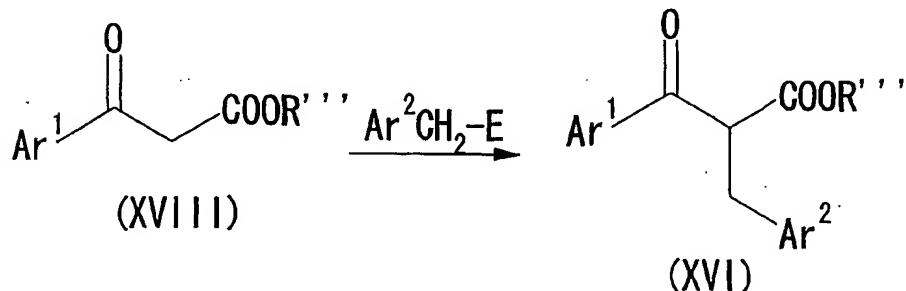
化合物 (XV) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



[式中の記号は、前記と同意義]

化合物(XVII)の還元反応では触媒存在下における接触水素添加などを用いることができる。水素添加において用いる触媒としてはパラジウム、白金、ニッケル、ロジウムなど金属あるいはこれらの酸化物、塩、錯体などが挙げられ、これらの触媒は炭素など種々の担持物に担持させて用いることもできる。また水素添加は常圧ないし加圧下で行うことができる。この際用いる溶媒は、適宜選択することができ、例えばアルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）、エステル類（例えば酢酸エチルなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）などが挙げられる。反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は-100から100℃（好ましくは-70から50℃）で行うことができる。

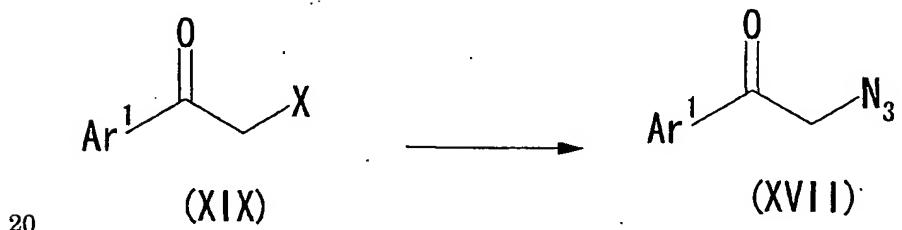
化合物 (XVI) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



[式中の記号は、前記と同意義]

化合物(XVIII)の化合物(XVI)への変換反応は、例えば化合物(X')の合成に示す方法と同様の条件下で行われる。なお、原料化合物である化合物(XVIII)は例えば、Heterocycles, 23, 2277-2287 (1985)、J. Org. Chem., 53, 869-873 (1988)、J. Org. Chem., 53, 873-875 (1986)、Chem. Pharm. Bull., 38, 103-109 (1990)などに記載あるいは引用されている条件に準じてまたは参考にしてAr¹COOHから、J. Am. Chem. Soc., 109, 74 88-7494 (1987)、J. Org. Chem., 53, 2968-2971 (1988)、Tetrahedron Lett., 32, 7731-7734 (1991)などに記載あるいは引用されている条件に準じてまたは参考にしてAr¹C(=O)Clから、J. Heterocyclic Chem., 22, 103 3-1034 (1985)、J. Heterocyclic Chem., 25, 1 737-1740 (1988)、J. Med. Chem., 34, 798-806 (1991)、Tetrahedron, 46, 4473-4486 (1990)、J. Org. Chem., 64, 1512-1519 (1999)などに記載あるいは引用されている条件に準じてまたは参考にしてAr¹C(=O)CH₃から、合成することができる。

化合物(XVII)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



[式中、Xはハロゲン原子を示し、その他の記号は前記と同意義]

本反応は化合物(XIX)を1当量ないし大過剰のアジ化アルカリ金属塩（例えばアジ化ナトリウムなど）と反応させて化合物(XVII)を得る方法である。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル

など)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応時間は10分間ないし24時
5 間である。反応温度は-20から200°C(好ましくは0から50°C)で行うこと
ができる。

また、上記目的化合物および原料化合物を合成する各反応において、使用される原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入され
10 たものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的とする化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど)、フェニルカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル(例えば、メトキシカル
15 ポニル、エトキシカルボニルなど)、C₆₋₁₀アリールオキシカルボニル(例えば、フェニルオキシカルボニルなど)、C₇₋₁₀アラルキルカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨードなど)、C₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボ
20 ニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシル基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基
25 としては、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨードなど)、C₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよいC₁

- ₆アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、C₇₋₁₀アラルキル（例えば、ベンジルなど）、C₁₋₆アルキルカルボニル（例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど）、C₆₋₁₀アリールーオキシカルボニル（例えば、フェニルオキシカルボニルなど）、C₇₋₁₀アラルキルカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨードなど）、C₁₋₆アルキル、フェニル、C₇₋₁₀アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。
- 10 また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。
- 反応混合物からの化合物（I）およびその原料の分別精製は、通常の分別精製手段（例、抽出、濃縮、ろ過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー）に従って行われる。
- かくして得られる化合物（I）が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法（例えば、中和等）によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体
- 20 または他の塩に変換することができる。
- さらに、化合物（I）が光学活性体である場合は、通常の光学分割手段により、d体、l体に分離することができる。
- 本発明の化合物（I）および化合物（I'）は低毒性で、医薬品として有用であり、コレステリルエステル転送蛋白阻害作用を有し、優れたHDL-コレステロール上昇作用、LDL-コレステロール低下作用、VLDLコレステロール低下作用およびトリグリセリド低下作用を有する。それゆえ、本発明の剤は、この薬理作用に基づく疾患の予防治療薬として有用である。すなわち、哺乳動物（例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等）の高脂血症、特に高LDL-コレステロール血症、高リポ蛋白血症および高トリグ

リセリド血症、低HDL—コレステロール血症、並びにそれから生じるアテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発症、例えば、急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞症、経皮的冠動脈形成術（PTCA）あるいはステント留置後の動脈再狭窄、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、動脈硬化症、

- 5 間歇性跛行、脳卒中（脳梗塞、脳塞栓、脳出血など）、ラクネ梗塞、脳血管性痴呆、壞疽、糸球体硬化症、腎症、Tangier病等の治療および予防あるいは動脈硬化巣の進展抑制などに特に適している。

本発明の化合物（I）および化合物（I'）は、LDL—コレステロール低下作用を有するがHDL—コレステロール上昇作用を示さない薬剤と比較すると、LD
10 LDL—コレステロール低下作用のみでは治療効果がない原発性低HDL血症などの予防・治療に有用である。高脂血症治療薬の最終目的は心筋梗塞等の致死的な疾患の発症を予防することであり、LDL低下作用を有するが、HDL上昇作用を示さない薬剤でも心筋梗塞などに対してある程度の発症予防効果が認められるが、HDL—コレステロール上昇剤は心筋梗塞等の発症をより強力に予防することが可能
15 である。更に、LDL低下作用を有するが、HDL上昇作用を示さない薬剤では治療効果が認められない患者や疾患・症状（例えば、難治性の高脂血症など）にも有効であり、血清脂質が正常レベルであるヒトにおいても、心筋梗塞等の致死的な疾患の発症率を抑制し、治療効果を改善することが可能である。

化合物（I）および化合物（I'）は、原末のままでもよいが、通常製剤用担体、
20 例えば賦形剤（例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等）、結合剤（例えば、デキストリン、ゴム類、アルコール化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロス
25 ポピドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化澱粉等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等）、着色剤（例えば、タール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等）、矯味剤（例えば、甘味類、香料等）、安定剤（例えば、亜硫酸ナトリウム等）及び保存剤（例えば、パラベン類、ソルビン

酸等) 等の中から適宜、適量用いて、常法に従つて調製された形で投与される。前記製剤を含む本発明の予防治療剤は、化合物(I) または化合物(I') を疾病を治療及び予防するのに有効な量を適宜含有する。化合物(I) および化合物(I') の本発明製剤中の含有量は、通常製剤全体の0.1ないし100重量%である。また本発明で用いられる製剤は、活性成分として化合物(I) または化合物(I') 以外の他の医薬成分を含有していてもよく、これらの成分は本発明の目的が達成される限り特に限定されず、適宜適當な配合割合で使用が可能である。剤形の具体例としては、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏剤等が用いられる。これらの製剤は常法(例えば日本薬局方記載の方法等)に従つて調製される。

具体的には、錠剤の製造法は、化合物(I) または化合物(I') をそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適當な添加剤を加えて均等に混和したものを、適當な方法で顆粒とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型するか又は、化合物(I) または化合物(I') をそのまま、又は賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適當な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製するか、又はあらかじめ製した顆粒にそのまま、もしくは適當な添加剤を加えて均等に混和した後、圧縮成型しても製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着色剤、矯味剤等を加えることができる。さらに、本剤は、適當なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。注射剤の製造法は、化合物(I) または化合物(I') の一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液等、非水性溶剤の場合は通常植物油等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、又は化合物(I) または化合物(I') の一定量をとり注射用の容器に密封して製することができる。

経口用製剤担体としては、例えばデンブン、マンニトール、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、例えば蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤等が用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加することもできる。

- また、本発明の製剤は、徐放性製剤として用いることもできる。本発明の徐放性製剤は、例えば水中乾燥法（o/w法、w/o/w法等）、相分離法、噴霧乾燥法あるいはこれらに準ずる方法によって製造されたマイクロカプセル（例えばマイクロスフェア・マイクロカプセル、マイクロパーティクル等）をそのまま、あるいは
5 このマイクロカプセル又は球状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化し、投与することができる。該剤型としては、例えば非経口剤（例えば、筋肉内、皮下、臓器等への注射又は埋め込み剤；鼻腔、直腸、子宮等への経粘膜剤等）、経口剤（例えば、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤等）等が挙げられる。
- 10 本発明の徐放性製剤が注射剤である場合は、マイクロカプセルを分散剤（例えば、Tween 80, HCO-60等の界面活性剤；カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等の多糖類；硫酸プロタミン、ポリエチレングリコール等）、保存剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、局所麻酔剤（例えば、塩酸キシロカイン、クロロブタノール等）等とともに水性懸濁剤とするか、植物油（例えば、ゴマ油、コーン油等）あるいはこれにリン脂質（例えば、レシチン等）を混合したもの、又は中鎖脂肪酸トリグリセリド（例えば、ミグリオール812等）とともに分散して油性懸濁剤として徐放性注射剤とする。
- 15 本発明の徐放性製剤がマイクロカプセルである場合、その平均粒子径は、約0.1ないし約300μmであり、好ましくは、約1ないし約150μm、さらに好ましくは約2ないし約100μmである。
- マイクロカプセルを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。
- 20 これらの疾患の治療において、化合物（I）および化合物（I'）は単独で予防及び／又は治療のために使用されてもよく、またその他の脂質低下薬、コレステロール低下薬、心筋保護薬、冠動脈疾患治療薬、糖尿病治療薬、甲状腺機能低下治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、骨粗鬆症治療薬または慢性腎不全治療薬を含む他の医薬成分と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投

与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合組み合わせが可能な成分としては、例えば、(1) フィブラーント類(例えば、クロフィブラーント、ベザフィブラーント、ジエムフィブロジル、フェノフィブラーント等)などのPPAR α 作動薬、ニコチン酸、その誘導体及び類縁体(例
5 えば、アシビモックス、プロブコール等)、(2) 胆汁酸結合樹脂(例えば、コレステラミン、コレステロール等)、コレステロール吸収を抑制する化合物(例えば、シトステロール、ネオマイシン等)、(3) コレステロール生合成を阻害する化合物(例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバチタチン、アトロバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチン等のHMG
10 -CoA還元酵素阻害薬)、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬(例えば、NB-598及びその類縁化合物等)、スクアレン合成酵素阻害薬(例えば、ベンゾオキサゼピン誘導体等)等が挙げられる。

更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシドスクアレン-ラノステロールサイク
ラーゼ(例えば、デカリン誘導体、アザデカリン誘導体、インダン誘導体等)、ミ
15 クロソームトリグリセリド転送蛋白阻害薬(implittapide等)等である。

また、糖尿病治療薬〔アクトス、ロジグリダソン、キネダック、ベンフィル、ヒ
ューマリン、オイグルコン、グリミクリン、ダオニール、ノボリン、モノタード、
インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメリソ、
イスジリン類〕；甲状腺機能低下症治療薬〔乾燥甲状腺(チレオイド)，レボチロ
20 キシンナトリウム(チラージンS)，リオチロニジンナトリウム(サイロニン、チ
ロミン)；

ネフローゼ症候群治療薬：プレドニゾロン(プレドニン)，コハク酸プレドニゾ
ロンナトリウム(プレドニン)，コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム(ソル・
メドロール)，ベタメタゾン(リンデロン)；抗凝固療法剤〔ジピリダモール(ペ
25 ルサンチン)，塩酸ジラゼプ(コメリアン)、チロピジン、クロビドグレル、Xa
阻害剤〕；慢性腎不全治療薬〔利尿薬〔例、フロセミド(ラシックス)，ブメタニ
ド(ルネットロン)，アゾセミド(ダイアート)〕，降圧薬(例、ACE阻害薬、マ
レイン酸エナラブリル(レニベース))及びCa拮抗薬(マニジピン)、 α 受容体
遮断薬、AI1拮抗薬(カンデサルタン)〕などと組み合わせて、投与する際、好

ましくは経口投与で使用し得る。

さらに化合物（I）および化合物（I'）は、細胞の過剰増殖と関連する疾患の治療に適している。細胞の過剰増殖と関連する疾患の主要な例は腫瘍である。血清総コレステロール低下またはLDL-コレステロールまたはVLDL-コレステロール低下により腫瘍増殖が抑えられることが報告されている（*Lancet* 339:1154-1156, 1992）。したがって、化合物（I）および化合物（I'）はLDL-コレステロールまたはVLDL-コレステロール低下作用を有するので腫瘍の治療が可能であり、単独で、または既知の治療法と組み合わせて腫瘍の治療に使用し得る。他の適用可能な疾患としては、過剰増殖性皮膚疾患、例えば乾癬、基底細胞癌、扁平上皮癌、角化症および角質化疾患が挙げられる。

また過剰増殖性血管疾患、例えば、PTCA（経皮的血管形成術）あるいはバイパス手術の様な外科的手段により引き起こされる血管狭窄および閉塞は、平滑筋細胞の増殖に基づくものであり、本発明の化合物はLDL-コレステロールおよびVLDL-コレステロール低下作用から考えて、これらの疾患の治療および予防にも適している。その際それらは単独、または既知活性化合物、例えば静脈内投与されるヘパリンなどと組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

本発明の化合物の更に可能な用途として、胆石の予防および治療が挙げられる。胆汁液中のコレステロールがその最高溶解度を超えたときにコレステロールの沈殿を生じ、胆石を形成する。フィブラーント類の脂質低下薬は胆汁への中性ステロイド分泌を増加させ、また胆石形成の感受性を上昇させる。これとは対照的に、ロバスタチンまたはプラバスタチンの様なコレステロール生合成阻害薬は胆石形成を促進しないが、胆汁中コレステロール濃度の低下を生じるため胆石形成指数を低下し得る（*Gut* 31:348-350, 1990）。さらに、ウルソデオキシ胆汁酸と組み合わせると、ロバスタチンは胆石溶解に有効であることが報告されている（*Gastroenterology* 102, No. 4, Pt. 2, A319, 1992）。それゆえ、作用様式から考えて本発明の化合物は胆石の予防および治療に適している。その際それらは単独で、または既知の治療薬（例えばウルソデオキシ胆汁酸など）または既知の治療法（例えば衝撃波碎石術など）と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

本発明の化合物（I）および化合物（I'）は血中HDL-コレステロール上昇

作用を有する。血中HDL-コレステロール上昇により、コレステロールが余剰となった細胞からのコレステロールが搬出が促進される (Current Opinion in Lipidology 4 : 392-400) ので、アテローム性動脈硬化の治療および予防に適する。その生物学的性質を考えると、アテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発症、例えば、冠動脈疾患 (CHD) 、脳虚血、間欠性跛行、壞疽等の治療および予防に特に適している。

本発明の別の用途としてHDLの抗酸化作用に基づくものがある。血中の脂質過酸化物はLDLよりもはるかにHDLに高濃度になっており、またHDLには、例えばLDLの酸化など生体で生じる脂質過酸化を防御する役割がある (Current Opinion in Lipidology 4 : 392-400, Current Opinion in Lipidology 5 : 354-364)。

本発明のさらに別の用途として高血圧症およびその続発症がある。高脂血症は動脈硬化症を増悪させ、高血圧症を引き起こす。一方、HDLは、酸化LDLによるEDRF (内皮由来弛緩因子) の生合成と遊離阻害を防ぎ、また、マクロファージにおいては血管弛緩因子のプロスタサイクリンを増加させている (Current Opinion in Lipidology 5 : 354-364)。本発明物質の脂質低下作用および血中HDL-コレステロール上昇作用から考えると、高血圧症およびその続発症、例えば、冠動脈疾患 (CHD) 、脳虚血などの治療および予防に適している。その際、式 (I) または (I') の化合物またはその塩は単独、あるいは以下に例示する薬剤と組合させて投与することができる。この場合の可能な組合せは、例えばアンジオテンシンII拮抗薬 [例、ロサルタンカリウム (ニュウロタン) 、カンデサルタンレキセチル (プロプレス) 等] 、ACE阻害薬 [例、マレイシ酸エナラプリル (レニベース) 、リシノプリル (ゼストリル、ロンゲス) 、塩酸デラプリル (アデカット) 、カプトプリル等] 、カルシウム拮抗薬 [例、トシリ酸アムロジピン (アムロジン、ノルバスク) 、塩酸マニジピン (カルスロット) 等] 、降圧利尿剤、 α 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬などが挙げられる。

本発明の化合物 (I) および化合物 (I') の可能な用途として胃液・肺液や胆汁など細胞傷害性分泌液からの細胞保護作用に基づくものがある。体液-組織間細胞は主にapo Jを発現しており、また胃液・肺液や胆汁など細胞傷害性分泌液に対

する自然のバリアとなっており、HDLはapo J (clusterin) のキャリアである (Current Opinion in Lipidology 4 : 392-400)。本発明の化合物(I)および化合物(I')の血中HDL-コレステロール上昇作用から考えて、本発明の化合物(I)および化合物(I')は胃潰瘍、肺炎および肝炎等の治療および予防に適している。

本発明の化合物(I)および化合物(I')のさらに可能な用途として細胞増殖活性に基づくものがある。HDLは、単独あるいは増殖因子と共に血管内皮細胞(EC)や角膜内皮など細胞の増殖を促進し、またHDLはヒトリンパ球の増殖を促進する (Current Opinion in Lipidology 3 : 222-226)。本発明の化合物(I)および化合物(I')は血中HDL-コレステロール上昇作用を有する。これらの細胞増殖活性から考えて、アテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発症、例えば冠動脈疾患、角膜損傷等の治療および予防に適している。また、免疫能低下に基づく疾患、例えば感染症や悪性腫瘍等の治療および予防にも適している。

本発明の化合物(I)および化合物(I')の追加すべき用途として、HDLはヒト胎盤移植組織に特異的に作用し lactogen を分泌させる、また、マクロファージからの apoE 分泌を促進する (Current Opinion in Lipidology 3 : 222-226)。その分泌促進活性を考えると、胎児発育不全等の治療および予防にも適している。

化合物(I)および化合物(I')の更に注目に値する適用例として、続発性高脂血症が挙げられる。これには、糖尿病、インスリン抵抗性(シンドロームX)、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群あるいは慢性腎不全等が含まれ、これらの疾患によって高脂血症が発症する多くの場合、高脂血症がこれらの疾患を増悪させ、いわゆる悪循環を形成しているといわれている。脂質低下作用から考えて、化合物(I)および化合物(I')はこれらの疾患の治療及び進展予防にも適しており、その際、化合物(I)および化合物(I')は単独で、又は既知の活性化合物、つまり糖尿病治療薬との併用では、例えば、(1)利尿薬(例えば、フロセミド、スピロノラクトン等)、(2)交感神経抑制薬(例えば、アテノロール等)、(3)アンジオテンシンII拮抗薬(例えば、ロサルタン、カンデサルタン等)、(4)ア

ンジオテンシンI変換酵素阻害薬（例えば、マレイン酸エナラブリル、塩酸デラブリル等）、（5）カルシウム拮抗薬（例えば、ニフェジピン、塩酸マニジピン等）等が挙げられ、また、甲状腺機能低下症の治療薬との併用では、乾燥サイロイド、

- 5 レボチロキシンナトリウム、リオチロニンナトリウム等と、また腎疾患治療薬との併用では、プレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、フロセミド、ブメタニド、アゾセミド等と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

化合物(I)および化合物(I')はアルツハイマー病の予防、治療にも有用である。血中コレステロールの上昇は、アルツハイマー病の危険因子であることが知られている。式(I)または(I')で表わされる化合物またはその塩、またはその

- 10 プロドラッグなどのC E T P阻害薬は、その優れたHDL-コレステロール上昇及び脂質低下作用により、アルツハイマー病の予防、治療に用いることができ、その際、C E T P阻害薬は、単独あるいは以下に例示する薬剤と組み合わせて投与することができる。この場合の可能な組み合わせは、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬(例えば、アリセプト、エクセロンなど)、アミロイド β 産生・分泌阻害薬(例えば、JT-52やLY-374973などの γ あるいは β セクレターゼ阻害剤、あるいはSIB-1848など)、アミロイド β 凝集阻害薬(例えば、PTI-00703やBETABLOC(AN-1792)など)などが挙げられる。

- 化合物(I)および化合物(I')のさらに注目すべき適応症は、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症である。化合物(I)および化合物(I')の優れた脂質低下作用により、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症の治療・予防に用いることができ、その際、化合物(I)および化合物(I')は単独あるいは以下に例示する薬剤と組合せて投与することができる。この場合の可能な組合せとしては、例えば性ホルモンおよび関連薬剤〔例、エストロゲン製剤、イップリフラボン(オステン)、ラロキシフェン、オサテロン、チボロン等〕、カルシトニン類、ビタミンD製剤〔例、アルファカルシドール、カルシトリオール等〕、ビスホスホン酸類(例、エチドロネート、クロドロネート等)などの骨吸収抑制剤、フッ素化合物、PTHなどの骨形成促進剤などが挙げられる。

加えて、化合物(I)および化合物(I')は、高カリヨミクロン血症に関連する疾患、例えば、急性肺炎の治療に適している。肺炎発症の機序については、カイ

ロミクロンによって肺毛細血管に微小塞栓がおこる、あるいは高カイロミクロン血症のため肺リパーゼによってトリグリセリドが分解されて生成する遊離脂肪酸が増加し局所を強く刺激するためにおこるともいわれている。したがって、本発明の化合物（I）および化合物（I'）はトリグリセリド低下作用を有するので肺炎の治療が可能であり、単独で、または既知の治療法と組み合わせて肺炎の治療に使用し得る。本疾患の治療のために、本発明の化合物（I）および化合物（I'）は経口投与または局所投与でき、またはそれらは単独あるいは既知の活性化合物と組み合わせて使用し得る。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えば抗酵素療用にアプロチニン（トラジロール）、メシル酸ガベキサート（エフオーワイFOY）、
10 メシル酸ナファモスタット（フサン）、シチコリン（ニコリン）、ウリナスタチン（ミラクリッド）等があげられる。又疼痛の除去の目的で、抗コリン作動薬、非麻薬性鎮痛薬、麻薬も使用される。

本発明の化合物（I）および化合物（I'）の更に可能な用途は、血栓形成の抑制である。血中トリグリセリド値と血液凝固に関する第VII因子とは正相関し、
15 ω -3系脂肪酸の摂取によりトリグリセリドが低下すると共に、凝固は抑制されることから、高トリグリセリド血症が血栓形成を促進する。また、正脂血症者よりも高脂血症患者のVLDLが血管内皮細胞からのプラスミノーゲンアクチベータイヒビター分泌を強く増加させたことから、トリグリセリドが線溶能を低下させるとも考えられる。それゆえ、トリグリセリド低下作用から考えて、化合物（I）およ
20 よび化合物（I'）は血栓形成の予防および治療に適している。その際それらは単独で、または既知の下記治療薬と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）、Xa阻害薬〕、血栓溶解薬〔例、tPA、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾロ（アントツーラン）、ジピリダモール（ペルサンチン）、チクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール（プレタール）、GPIIb/IIIa拮抗薬（レオプロ）〕

冠血管拡張薬：ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、亜硝酸剤；

心筋保護薬：心臓ATP-K開口薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など。

さらに、本発明の化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤(例：抗体、ワクチン製剤など)と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法などと組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF α 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド β ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン(Peptor社のDIAPEP-277など)などの他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に関連する遺伝子を用いた治療法、NF κ BデコイなどのDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子(例えば、コレステロール又はトリグリセリド又はHDL-コレステロール又は血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子など)を用いた治療法、末梢血管閉塞症などを対象とした血管新生療法に関する酵素や蛋白(例えば、HGF、VEGFなどの増殖因子など)に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNFなどのサイトカインに対するアンチセンスなどが挙げられる。

また、心臓再生、腎再生、肺再生、血管再生など各種臓器再生法や骨髄細胞(骨髓单核細胞、骨髓幹細胞など)の移植を利用した血管新生療法と併用することも可能である。

本発明の製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年令あるいは体重等によってもことなるが、例えば、動脈硬化治療剤として、成人患者に経口的に投与する場合、化合物(I)または化合物(I')として1日当たり0.2-50mg/day、好ましくは1.5-30mg/dayを1-数回に分けて投与するのが望ましい。投与経路は経口、非経口のいずれでもよい。

また、本発明の徐放性製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年令あるいは体重等の他に、放出の持続時間等によっても種々異なるが、活性成分である化合物

(I) または化合物 (I') の有効濃度が体内で保持される量であれば特に制限されず、その投与回数は、1日ないし3日あるいは1週間ないし3カ月に1回等状況によって適宜選ぶことができる。

以下に、本発明の化合物 (I) および化合物 (I') の薬理効果を示す実験結果
5について記載する。

試験例 1 コレステリルエステル転送蛋白阻害活性の測定

1) 超低比重リポ蛋白 (VLDL) - 低比重リポ蛋白 (LDL) の調製

新鮮ウサギ血清をKBrで1.063 g/mlに比重調整後、超遠心分離操作 (SW41-Ti, 40,000 rpm, 18 hrs, 4°C, Beckman model 10 e 1 L8-55) により浮上する画分 (VLDL-LDL, 比重<1.063 g/ml) を集め、0.15M NaCl-10mM Tris-HCl, pH 7.4 (TBS) に対して透析を行い、フィルターで無菌濾過後、4°Cで保存した。

2) BODIPY-CEマイクロエマルジョン (BODIPY-CE-ME) の調製

egg PC (ホスファチジルコリン) (5 ng)、トリオレイン (2 mg) にBODIPY-CE (0.6 mg) のクロロホルム溶液を加え溶解後、窒素ガス環流下で脂質を風乾し、さらに高真空下で溶媒を除去した。この脂質に、ヒトHDL (1.063 < d < 1.21) よりクロロホルム-メタノール (2:1, v/v) で脱脂後、6M尿素含有TBSに溶解し、TBSに対して透析して得たapo HDL溶液 (7.5 ml) を加え、ソニック (BRANSON SONIFIRE CELL DISRUPTOR 200、ダイアル6、5 min × 4) を行いBODIPY-CE-MEを調製した。遠心分離 (CENTRIPREP 10) 後、フィルターで無菌濾過し、4°Cで保存した。

3) 標準測定系

被検化合物 (20%DMSO溶液) 5 μl、TBS 75 μl、acceptor リポ蛋白 (VLDL-LDL) 20 μl および部分精製ヒトCETP 25 μl を混合し、37°Cで30分間保温後、BODIPY-CE-ME 25 μl を加え (全部で150 μl) 、転送反応を開始した。37°C、30分間反応後、Ex. 490 nm/Em. 530 nmで蛍光強度を測定した。CETP阻害活性 (阻害

率%) は以下に示す式で計算した。

$$\% \text{ inhibition} = \left(1 - \frac{(FU_{\text{test } 30} - FU_{\text{test } 0})}{(FU_{\text{test } 30} - FU_{\text{control } 0})} \right) \times 100$$

4) 50%ヒト血漿含有測定系

被検化合物 (20%DMSO溶液) 5 μ l、ヒト血漿 75 μ l、accept
5 or リポ蛋白 (VLDL-LDL) 20 μ l および部分精製ヒトCETP 25
 μ l を混合し、37°Cで30分間保温後、BODIPY-CE-ME 25 μ l を加
え (全部で 150 μ l)、転送反応を開始した。37°C、60分間反応後、Ex.
490 nm/Em. 530 nmで蛍光強度を測定した。CETP阻害活性 (阻害
率%) は以下に示す式で計算した。

$$\% \text{ inhibition} = \left(1 - \frac{(FU_{\text{test } 60} - FU_{\text{test } 0})}{(FU_{\text{test } 60} - FU_{\text{control } 0})} \right) \times 100$$

10

$I C_{50}$ 値は被検化合物濃度の対数と阻害率とをプロットすることにより 50%
阻害を示す濃度として求めた。

結果を表1に示す。

表1

コレステリルエステル転送蛋白阻害活性

化合物 (実施例番号)	コレステリルエステル転送蛋白阻害活性	
	I C ₅₀ (μM) 標準測定系	I C ₅₀ (μM) 50%ヒト血漿含有測定系
29	0.12	—
30	0.3	2.5
122	0.015	0.49
123	0.035	0.95
124	0.046	2.4
125	0.051	2.0
126	0.070	1.0
155	0.095	2.1
177	0.091	—
210	0.088	1.4
216	0.040	0.70
217	0.0084	0.08
218	0.056	0.66
220	0.030	1.4
222	0.079	—
271	0.17	1.4
274	0.052	3.1
226 (+) 一体	0.4	4.2
227 (+) 一体	0.21	1.7
228 (+) 一体	0.030	0.99
229 (+) 一体	0.0086	0.24

上記結果から明らかなように、本化合物はすぐれたコレステリルエステル転送蛋白阻害活性を有している。

実施例

本発明は、さらに下記の実施例および参考例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

10 ¹H-NMRスペクトルは、内部標準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ200(200MHz)で測定し、全δ値をppmで示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容積混合比である。%は特に断らない限り重量%

を意味する。また、シリカゲルクロマトグラフィーにおける溶出溶媒は、特に断らない限り容量比を示す。本明細書中における室温(常温)とは、約20°Cから約30°Cの温度を表す。

なお、実施例、参考例中の各記号は次の意味を表す。s：シングレット、d：ダブレット、t：トリプレット、q：クアルテット、br：幅広い、J：カップリング定数、dd：ダブルダブルレット、m：マルチプレット、Hz：ヘルツ、CDCl₃：重クロロホルム、DMSO-d₆：重ジメチルスルホキシド、CD₃OD：重メタノール、%：重量%。

実施例1

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ホルムアミド
 α -プロモ-4-フルオロアセトフェノン30.0g(0..138モル)のN, N-ジメチルホルムアミド200ml溶液に氷冷下アジ化ナトリウム8.99g(0.136モル)を加え氷冷下30分間攪拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残留物をメタノール300mlに溶解し、10%Pd/C(50%含水)3.0gと濃塩酸12.7ml(0.152モル)を加えた後、水素気流下で21時間攪拌した。触媒をろ別した後、反応液を減圧濃縮した。残留物にギ酸ナトリウム10.3g(0.152モル)、無水酢酸140ml、ギ酸70mlの混合溶液を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、目的物20.21g(81%)を結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 4.79 (2H, dd, J = 0.6 Hz, 4.4 Hz), 6.73 (1H, br s), 7.14-7.30 (2H, m), 7.97-8.10 (2H, m), 8.35 (1H, s).

2) 2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルホルムアミド

60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物0.55g(0.0138モル)のN, N-ジメチルホルムアミド16ml溶液にN-[2-(4-フルオロフェニル)

-2-オキソエチル] ホルムアミド 1. 66 g (9. 17ミリモル) を氷冷下で加え
 30分間攪拌した。反応液に4-(トリフルオロメチル)ベンジルプロミド 1. 7
 0 ml (0. 011モル) を加え室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽
 出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下
 5 濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン
 = 1/2-1/1)で精製し、目的物 1. 65 g (53%) を結晶として得た。
 mp 78-81°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.13 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 13.8 Hz),
 3.38 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 5.87-5.96 (1H, m), 6.52 (1H, br d, J
 = 7.8 Hz), 7.07-7.25 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.93-8.04 (2H, m),
 10 8.25 (1H, s); IR (KBr) 3295, 1680, 1661 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₄N₂: C,
 60.18; H, 3.86; N, 4.13. Found: C, 59.99; H, 3.87; N, 4.05
 3) 2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)
 フェニル]メチル]エチルアミン・塩酸塩
 2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルホルムアミド 1.3. 87 g (40. 9ミリモル) のメタノ
 15 ール 100 ml 溶液に濃塩酸 3. 8 ml (45. 0ミリモル) を加え、2時間加熱
 還流した。反応液を減圧下濃縮して、残留物を酢酸エチルで洗浄して、目的物 1.3.
 63 g (96%) を結晶として得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 3.17-3.29 (2H, m), 5.48 (1H, t, J = 6.6 Hz),
 20 7.27-7.44 (4H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.04-8.15 (2H, m), 8.38 (2H,
 br s).
 4) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメ
 チル)フェニル]メチル]エチル]-1-ナフトレンカルボキサミド
 1-ナフトエ酸 0. 49 g (2. 84ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド
 25 10 ml 溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩
 酸塩 0. 74 g (3. 87ミリモル) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物
 0. 59 g (3. 87ミリモル) を加え5分間攪拌した後、2-(4-フルオロフェ
 ニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル
 アミン・塩酸塩 0. 9 g (2. 58ミリモル) と1, 8-ジアザビシクロ [5. 4.

0] -7-ウンデセン 0. 42 ml (2. 84ミリモル) を加え 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/4)により精製して、目的物 0. 92 g (77%) 5 を結晶として得た。

mp 163-164°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.19 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 13.8 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 14.0 Hz), 6.16 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 13.8 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15-7.30 (4H, m), 7.39-7.59 (6H, m), 7.83-7.97 (2H, m), 8.04-8.16 (3H, m); IR (KBr) 3289, 1686, 1640 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₁₉F₄NO₂·10 H₂O: C, 69.14; H, 4.17; N, 2.99. Found: C, 69.27; H, 4.07; N, 2.85.

5) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド
N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド 500 mg (1. 08
15 ミリモル) のメタノール 5 ml 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 20 mg (0. 53
8 ミリモル) を加え氷冷下 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を 1 N 塩酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)により精製して目的物 480 mg (96%、(1RS, 2SR)
20 体/(1RS, 2RS) 体=1/3) を結晶として得た。

mp 159-181°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.86 (1H×1/4, dd, J = 11.0 Hz, 14.6 Hz), 3.07 (1H×3/4, dd, J = 4.8 Hz, 15.0 Hz), 3.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.27 (1H×3/4, d, J = 4.6 Hz), 3.37 (1H×1/4, d, J = 3.6 Hz), 4.61 (1H×3/4, ddd, J = 3.4 Hz, 7.6 Hz, 16.8 Hz), 4.73-4.86 (1H×1/4, m), 4.89 (1H×3/4, t, J = 7.8 Hz), 5.08 (1H×1/4, t, J = 3.6 Hz), 5.98 (1H×1/4, d, J = 8.4 Hz), 6.20 (1H×1/4, d, J = 9.2 Hz), 6.99-7.14 (2H, m), 7.16-7.55 (9H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (2H, t, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 3384, 3304, 1645 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₁F₄NO₂: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 69.21; H, 4.58; N, 3.03.

実施例 2

N- (2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -4-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド

- 1) 1- (4-フルオロフェニル) -1-オキソ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -2-プロピルアミン塩酸塩 (600 mg, 1. 73 ミリモル) と 4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸 (354 mg, 1. 90 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (496 mg, 2. 59 ミリモル) と 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (396 mg, 2. 59 ミリモル) と 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (0. 28 ml, 1. 90 ミリモル) を加えて終夜攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (10 ml) と水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、
- 15 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、N- (2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -4-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド (665 mg, 80%) を得た。

mp 149-150°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr/cm}^{-1}}$: 1693, 1634, 1539, 1510.

Anal. Calcd for $C_{28}H_{21}F_4NO_2$: C, 70.14; H, 4.41; N, 2.92

Found: C, 70.09; H, 4.42; N, 2.91.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.71 (3H, s), 3.19 (1H, dd, J = 14.0, 6.2 Hz), 3.55 (1H, d, J = 14.0, 6.2 Hz), 6.16 (1H, q, J = 7.0 Hz), 6.83 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.14-7.32 (5H, m), 7.36-7.64 (5H, m), 7.98-8.18 (4H, m).

- 25 2) N- (2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -4-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド (400 mg, 0. 83 ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に 塩化マンガン (I I) (210 mg, 1. 67 ミリモル) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (63 mg, 1. 67 ミリモル) を加え、1 時間

攪拌した。反応液を1規定塩酸(30ml)に注ぎ、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、得られた粗結晶をヘキサン:酢酸エチル=10:1の
5 混合溶媒で洗浄して、表題化合物((1RS, 2SR)体: (1RS, 2RS)体=1:2, 32.9mg, 82%)を得た。

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1634, 1510, 1125.

Anal. Calcd for C₂₈H₂₃F₄NO₂: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

Found: C, 69.56; H, 4.75; N, 2.80.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.66 (3H, s), 2.70-3.10 (1H, m), 3.44 (2/3H, d, J = 4.8 Hz), 3.53 (1/3H, d, J = 3.6 Hz), 4.50-4.68 (2/3H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 5.04-5.10 (1/3H, m), 5.95 (1/3H, d, J = 8.8 Hz), 6.19 (2/3H, d, J = 8.8 Hz), 6.96-7.70 (13H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例3

15 N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-フェニルブチルアミドナフタレンカルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-フェニルブチルアミドナフタレンカルボキ

20 サミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.01g(77%)を結晶として得た。

mp 133-135°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.87-2.02 (2H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 14.0 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 13.8 Hz), 5.78-5.88 (1H, m), 6.26 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05-7.33

25 (9H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.92-8.03 (2H, m); IR (KBr) 3281, 1645 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₆H₂₃F₄NO₂: C, 68.26; H, 5.07; N, 3.06. Found: C, 68.07; H, 4.79; N, 3.10.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-フェニルブチルアミドナフタレンカル

ボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物144mg(29%、(1RS, 2SR)
体/(1RS, 2RS)体=4/1)を結晶として得た。

mp 145-151°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.14 (2H,
m), 2.51 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.70-2.94 (2H, m), 3.44 (1H, d, J = 3.6 Hz),
4.30-4.56 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m), 5.38 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.00-7.60
(13H, m); IR (KBr) 1645 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₆H₂₅F₄N₂O₂: C, 67.96; H, 5.48;
N, 3.05. Found: C, 67.85; H, 5.61; N, 3.04.

実施例4

10 N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(2-チオフェニル)酪酸アミド
1) 1-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(600mg, 1.73ミリモル)と4-(2-チオフェニル)酪酸(323mg, 1.90ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(496mg, 2.59ミリモル)と1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(396mg, 2.59ミリモル)と1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.28ml, 1.90ミリモル)を加えて終夜攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液(10ml)と水(100ml)を加え、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(2-チオフェニル)酪酸アミド(445mg, 56%)を得た。

25 mp 123-124°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 3275, 1651, 1597, 1508, 1325, 1232, 1159, 1124.

Anal. Calcd for C₂₄H₂₁F₄N₂O₂S: C, 62.19; H, 4.57; N, 3.02

Found: C, 62.02; H, 4.69; N, 3.28.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.94-2.10 (2H, m), 2.26 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.84 (2H, t,

$J = 7.4$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz), 3.33 (1H, d, $J = 14.0, 5.2$ Hz), 5.84 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.74-6.80 (1H, m), 6.86-6.96 (1H, m), 7.04-7.24 (5H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.92-8.06 (2H, m).

- 5 2) N-[(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-4-(2-チオフェニル)酪酸アミド (300 mg, 0.65ミリモル) のメタノール (30m1) 溶液に塩化マンガン (II) (163mg, 1.30ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (49mg, 1.30ミリモル) を加え、1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸 (30m1) に注ぎ、酢酸エチル (50m1×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、得られた粗結晶をヘキサン:酢酸エチル=10:1の混合溶媒で洗浄して、表題化合物 ((1RS, 2SR) 体: (1RS, 2RS) 体=1:15, 204mg, 68%)を得た。

IR ν max^{WBr} cm⁻¹: 1645, 1510, 1225, 1165, 1125.

Anal. Calcd for C₂₄H₂₃F₄NO₂S: C, 61.92; H, 4.98; N, 3.01

Found: C, 61.94; H, 4.98; N, 2.94.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-1.96 (2H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.60-3.00 (3H, m), 3.43 (1/2H, d, $J = 5.2$ Hz), 3.51 (1/2H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.14-4.32 (1/2H, m), 4.36-4.52 (1/2H, m), 4.68-4.80 (1/2H, m), 4.90-4.98 (1/2H, m), 5.44 (1/2H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.66 (1/2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.62-6.72 (1H, m), 6.88-7.60 (10H, m).

実施例 5

- 25 N-[(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]シクロペンタンカルボキサミド
1) N-[(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]シクロペンタンカルボキサミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.84g (71%)を結晶として得た。

mp 158-159°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.64-1.93 (8H, m), 2.47-2.64 (1H, m), 3.08 (1H, dd, J = 5.6 Hz, 13.6 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 13.8 Hz), 5.78-5.88 (1H, m), 6.30 (1H, br d, J = 7.2 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.12-7.23 (2H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.94-8.02 (2H, m); IR (KBr) 5. 3274, 1684, 1644 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 64.86; H, 5.20; N, 3.44. Found: C, 64.77; H, 5.13; N, 3.36.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]シクロヘプタンカルボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物 4.33 mg (8.6%、(1RS, 2SR)
10 体/(1RS, 2RS)体=3/4)を結晶として得た。

mp 139-155°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.40-1.80 (8H, m), 2.36 (1H, br s), 2.71-3.07 (2H, m), 3.73-3.78 (1H, m), 4.12 (1H \times 4/7, ddd, J = 3.6 Hz, 8.0 Hz, 15.4 Hz), 4.33-4.47 (1H \times 3/7, m), 4.75 (1H \times 4/7, t, J = 7.2 Hz), 4.95 (1H \times 3/7, t, J = 6.6 Hz), 5.40 (1H \times 3/7, br d, J = 8.4 Hz), 5.62 (1H, br d, J = 8.0 Hz), 6.94-7.14 (2H, m), 7.17-7.30 (2H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 7.47-7.60 (2H, m); IR (KBr) 3312, 1651 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 64.54; H, 5.66; N, 3.42. Found: C, 64.58; H, 5.89; N, 3.67..

実施例6

4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド
20

1) 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物 1.16 g (9.3%)を結晶として得た。

mp 171-172°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.22 (1H, dd, J = 5.0 Hz, 13.8 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 6.00 (1H, m), 6.97-7.28 (7H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.74-7.85 (2H, m), 7.97-8.09 (2H, m); IR (KBr) 3316, 1698, 1638 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 63.74; H, 3.72; N, 3.23. Found: C, 63.57; H, 3.87; N, 3.23.

2) 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-

(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] ベンズアミド

実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 4.23 mg (9.4%、(1R,S, 2S,R)
体 / (1R,S, 2R,S) 体 = 3 / 7) を結晶として得た。

mp 155–179°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.90–2.97 (2H \times 1/3, m), 3.14 (2H \times
5 2/3, d, J = 7.6 Hz), 3.22 (1H \times 2/3, d, J = 4.2 Hz), 3.48 (1H \times 1/3, d, J =
3.8 Hz), 4.42 (1H \times 2/3, ddd, J = 3.4 Hz, 7.2 Hz, 15.8 Hz), 4.51–4.68 (1H
 \times 1/3, m), 4.83 (1H \times 2/3, t, J = 3.9 Hz), 5.08 (1H \times 1/3, t, J = 3.1 Hz),
6.09 (1H \times 1/3, br d, J = 8.4 Hz), 6.34 (1H \times 2/3, br d, J = 8.4 Hz), 6.93–7.13
(4H, m), 7.20–7.32 (2H, m), 7.37–7.62 (6H, m); IR (KBr) 3301, 1636 cm^{-1} ; Anal.
10 Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 63.45; H, 4.17; N, 3.22. Found: C, 63.34; H, 4.36;
N, 3.24.

実施例 7

N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [(4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -4-メトキシベンズアミド

15 1) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- [(4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -4-メトキシベンズアミド

実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 1.11 g (87%) を結晶として得た。

mp 144°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.21 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.0 Hz), 3.48
(1H, dd, J = 6.6 Hz, 13.6 Hz), 3.86 (3H, s), 6.01 (1H, ddd, J = 4.6 Hz, 4.8
Hz, 6.6 Hz), 6.90–7.02 (3H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.12–7.25 (2H,
m), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.71–7.79 (2H, m), 7.97–8.08 (2H, m); IR (KBr)
3279, 1694, 1651 cm^{-1} ; Anal: Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 64.72; H, 4.30; N, 3.14.
Found: C, 64.53; H, 4.27; N, 3.25.

2) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [(4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -4-メトキシベンズアミド

実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 0.48 g (9.6%、(1R,S, 2S,R)
体 / (1R,S, 2R,S) 体 = 3 / 2) を結晶として得た。

mp 174–176°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.90–2.98 (2H \times 3/5, m), 3.12 (2H \times
2/5, d, J = 7.4 Hz), 3.76 (1H \times 2/5, d, J = 4.8 Hz), 3.82 (3H, s), 3.99 (1H

$\times 3/5$, d, J = 3.6 Hz), 4.28-4.46 (1H $\times 2/5$, m), 4.49-4.66 (1H $\times 3/5$, m), 4.81 (1H $\times 2/5$, t, J = 8.2 Hz), 5.06 (1H $\times 3/5$, t, J = 3.0 Hz), 6.08 (1H $\times 3/5$, d, J = 8.2 Hz), 6.32 (1H $\times 2/5$, d, J = 8.6 Hz), 6.82-7.13 (4H, m), 7.20-7.32 (2H, m), 7.34-7.59 (6H, m); IR (KBr) 3341, 1609 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₄H₂₁F₄NO₃: C, 64.43; H, 4.73; N, 3.13. Found: C, 64.49; H, 4.74; N, 3.02.

実施例 8

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]シクロヘキサンカルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]シクロヘキサンカルボキサミド

実施例 1の4)と同様にして、目的物 0.90 g (83%) を結晶として得た。
mp 169-170°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.51-1.52 (5H, m), 1.62-1.88 (5H, m), 2.04-2.20 (1H, m), 3.08 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.0 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 13.8 Hz), 5.76-5.88 (1H, m), 6.30 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.17 (2H, t, J = 17.2 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.93-8.04 (2H, m); IR (KBr) 3274, 1686, 1640 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₂₃F₄NO₂: C, 65.55; H, 5.50; N, 3.32. Found: C, 65.52; H, 5.48; N, 3.44.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]シクロヘキサンカルボキサミド

20 実施例 1の5)と同様にして、目的物 4.80 mg (96%、(1R S, 2S R) 体/(1R S, 2R S) 体=1/1) を結晶として得た。

mp 161-178°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.08-1.34 (5H, m), 1.48-1.80 (5H, m), 1.92 (1H, br s), 2.77 (0.5H, dd, J = 9.8 Hz, 14.6 Hz), 2.90 (0.5H, dd, J = 5.4 Hz, 14.6 Hz), 3.06 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.76 (0.5H, d, J = 2.0 Hz), 3.79 (0.5H, s), 4.11 (0.5H, ddd, 3.8 Hz, 7.8 Hz, 15.8 Hz), 4.33-4.50 (0.5H, m), 4.76 (0.5H, t, J = 9.0 Hz), 4.94 (0.5H, t, J = 7.0 Hz), 5.38 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 5.61 (0.5H, d, J = 8.4 Hz), 6.95-7.12 (2H, m), 7.18-7.29 (2H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 7.54 (2H, t, J = 18.0 Hz); IR (KBr) 3384, 3304, 1645 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₂₅F₄NO₂: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31. Found: C, 64.99;

H, 5.97; N, 3.25.

実施例 9

4-クロロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルベンズアミド

5 1) 4-クロロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1. 20 g (9.2%)を結晶として得た。

mp 150-153°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.22 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.0 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 14.0 Hz), 6.00 (1H, ddd, J = 4.8 Hz, 6.6 Hz, 6.6 Hz), 7.02 (1H, br s), 7.07 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.97-8.08 (2H, m); IR (KBr) 3281, 1686, 1644 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₁₈ClF₄NO₂: C, 61.41; H, 3.59; N, 3.11. Found: C, 61.41; H, 3.80; N, 3.09.

10 2) 4-クロロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物4.67 mg (9.3%、(1RS, 2SR)-体/(1RS, 2RS)-体=1/1)を結晶として得た。

mp 170-180°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.92 (0.5H, br s), 2.96 (0.5H, s), 3.04 (0.5H, d, J = 4.8 Hz), 3.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.32 (0.5H, d, J = 3.8 Hz), 4.35-4.50 (0.5H, m), 4.53-4.68 (0.5H, m), 4.84 (0.5H, t, J = 3.7 Hz), 5.08 (0.5H, t, J = 3.8 Hz), 6.08 (0.5H, br d, J = 7.4 Hz), 6.34 (0.5H, br d, J = 9.2 Hz), 6.94-7.14 (2H, m), 7.21-7.61 (10H, m); IR (KBr) 3310, 1645 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₁₈ClF₄NO₂: C, 61.14; H, 4.02; N, 3.10. Found: C, 61.10; H, 4.22; N, 3.15.

15 25 実施例10

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル-2-フェニルベンズアミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル-2-フェニルベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.81g(57%)を結晶として得た。
mp 148-149°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.93 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 13.6 Hz),
3.06 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 5.80 (1H, ddd, J = 5.6 Hz, 6.6 Hz, 9.2
Hz), 6.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (2H, t, J =
5.8.4 Hz), 7.27-7.62 (1H, m), 7.87 (2H, dd, J = 5.0 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3281,
1684 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₁F₄NO₂: C, 70.87; H, 4.31; N, 2.85. Found: C,
70.87; H, 4.30; N, 2.83.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-フェニルベンズアミド
10 実施例1の5)と同様にして、目的物0.48g(95%、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=2/3)を結晶として得た。

mp 133-134°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.25-2.88 (3H, m), 4.22-4.52 (1H,
m), 4.54 (1H×3/5, t, J = 4.4 Hz), 4.64 (1H×2/5, t, J = 3.8 Hz), 5.39 (1H
×2/5, d, J = 8.8 Hz), 5.65 (1H×3/5, d, J = 8.2 Hz), 6.92-7.15 (4H, m),
15 7.20-7.56 (13H, m); IR (KBr) 3335, 1645 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₃F₄NO₂: C,
70.58; H, 4.70; N, 2.84. Found: C, 70.46; H, 4.62; N, 2.93.

実施例1 1

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-チオフェンカルボキサミド

20 1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-チオフェンカルボキサミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.94g(78%)を結晶として得た。
mp 130-131°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.21 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 13.8 Hz),
3.46 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 13.6 Hz), 5.93-6.04 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.0
Hz), 7.05-7.24 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 7.96-8.06
(2H, m); IR (KBr) 3308, 1694, 1682 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₁H₁₅F₄NO₂S: C, 59.85;
H, 3.59; N, 3.32. Found: C, 59.83; H, 3.34; N, 3.24.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-チオフェンカルボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物0.45 g (8.9%、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=2/1)を結晶として得た。

mp 135-164°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.92 (2H×2/3, d, J = 7.8 Hz), 3.10-3.15 (1H, m), 3.40 (1H×2/3, d, J = 3.8 Hz), 4.30-4.64 (1H, m), 4.82 (1H×1/3, t, J = 4.0 Hz), 5.08 (1H×2/3, t, J = 3.3 Hz), 6.00 (1H×2/3, br d, J = 8.4 Hz), 6.25 (1H×1/3, br d, J = 8.4 Hz), 6.94-7.14 (3H, m), 7.21-7.61 (8H, m); IR (KBr) 3301, 1636 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₁H₁₇F₄NO₂S: C, 59.57; H, 4.05; N, 3.31. Found: C, 59.59; H, 4.15; N, 3.24.

実施例1 2

10 N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
 1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
 実施例1の4)と同様にして、目的物1.32 g (9.5%)を結晶として得た。

15 mp 172-174°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.23 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 13.8 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 14.0 Hz), 6.01 (1H, ddd, J = 5.2 Hz, 6.4 Hz, 7.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.14 (1H, br s), 7.21 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.98-8.10 (2H, m); IR (KBr) 3303, 1688, 1645 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₄H₁₆F₇NO₂: C, 59.63; H, 3.34; N, 2.90. Found: C, 59.55; H, 3.58; N, 2.89.

20 2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
 実施例1の5)と同様にして、目的物4.44 mg (8.8%、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=1/6)を結晶として得た。

25 mp 167-169°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.87 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.17 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.40-4.56 (1H, m), 4.86 (1H×6/7, t, J = 3.4 Hz), 5.10 (1H×1/7, s), 6.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.95-7.14 (2H, m), 7.22-7.32 (2H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (4H, s); IR (KBr) 3426, 3335, 1645 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₄H₁₆F₇NO₂: C, 59.39; H, 3.74; N, 2.89.

Found: C, 59.34; H, 3.961; N, 2.89.

実施例 1 3

4-ブチル-N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] ベンズアミド

5 1) 4-ブチル-N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] ベンズアミド

実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 1. 16 g (86%) を結晶として得た。

mp 120-121°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26-1.46 (2H, m), 1.53-1.70 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 13.8 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 13.6 Hz), 6.02 (1H, ddd, J = 4.8 Hz, 6.4 Hz, 7.4 Hz), 7.00-7.28 (7H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.97-8.08 (2H, m); IR (KBr) 3281, 1688, 1636 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₅F₄NO₂: C, 68.78; H, 5.34; N, 2.97. Found: C, 68.95; H, 5.43; N, 2.96.

2) 4-ブチル-N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] ベンズアミド

実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 9.46 mg (95%、(1RS, 2SR) 体/(1RS, 2RS) 体=4/3) を結晶として得た。

mp 138-158°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.24-1.43 (2H, m), 1.50-1.67 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.90 (1H×4/7, d, J = 3.4 Hz), 2.94 (1H×4/7, s), 3.13 (2H×3/7, d, J = 4.4 Hz), 3.88 (1H×4/7, d, J = 3.8 Hz), 4.37 (1H×3/7, ddd, J = 2.8 Hz, 7.0 Hz, 15.4 Hz), 4.52-4.67 (1H×4/7, m), 4.82 (1H×3/7, t, J = 4.2 Hz), 5.06 (1H×4/7, t, J = 3.5 Hz), 6.14 (1H×4/7, d, J = 8.2 Hz), 6.37 (1H×3/7, d, J = 8.6 Hz), 6.91-7.32 (6H, m), 7.35-7.59 (6H, m); IR (KBr) 3274, 1615 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₇F₄NO₂: C, 68.49; H, 5.75; N, 2.96. Found: C, 68.35; H, 5.89; N, 3.04.

実施例 1 4

N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -2-ナフタレンカルボキサミド

1) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- [[4- (トリフルオロメ

チル) フェニル] メチル] エチル] -2-ナフタレンカルボキサミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1. 03g(77%)を結晶として得た。
 mp 139-141°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.26 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.0 Hz),
 3.54 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 13.4 Hz), 6.04-6.14 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.2
 5 Hz), 7.17-7.28 (3H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.51-7.64 (2H, m), 7.80-7.97
 (4H, m), 8.01-8.11 (2H, m), 8.29 (1H, s); IR (KBr) 3293, 1694, 1645 cm⁻¹;
 Anal. Calcd for C₂₇H₁₉F₄NO₂: C, 69.67; H, 4.11; N, 3.01. Found: C, 69.67; H,
 4.11; N, 3.01.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオ
 10 ロメチル) フェニル] メチル] エチル] -2-ナフタレンカルボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物0.50g(1.00%、(1RS, 2SR)
 体/(1RS, 2RS)体=1/1)を結晶として得た。

mp 148-150°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.20 (1H,
 d, J = 7.8 Hz), 3.38-3.53 (0.5H, m), 3.67-3.77 (0.5H, m), 4.39-4.55 (0.5H,
 15 m), 4.59-4.75 (0.5H, m), 4.85-4.93 (0.5H, m), 5.14 (0.5H, t, J = 3.0 Hz),
 6.28 (0.5H, br s), 6.53 (0.5H, br s), 6.94-7.13 (2H, m), 7.26-7.36 (2H, m),
 7.41-7.65 (7H, m), 7.82-7.89 (3H, m), 8.04 (1H, d, J = 4.4 Hz); IR (KBr)
 3351, 1640 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₁F₄NO₂: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found:
 C, 68.51; H, 5.02; N, 2.67.

20 実施例1.5

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチ
ル) フェニル] メチル] エチル] アダマンタン-1-カルボキサミド1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメ
チル) フェニル] メチル] エチル] アダマンタン-1-カルボキサミド

25 実施例1の4)と同様にして、目的物0.89g(78%)を結晶として得た。

mp 169-170°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.71 (6H, d, J = 2.6 Hz), 1.81 (6H,
 d, J = 3.0 Hz), 2.04 (3H, br s), 3.08 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 13.6 Hz), 3.34
 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 5.75-5.85 (1H, m), 6.49 (1H, br d, J = 7.6
 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.11-7.23 (2H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz),

7.93-8.03 (2H, m); IR (KBr) 3347, 1682, 1632 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₇F₄NO₂: C, 68.49; H, 5.75; N, 2.96. Found: C, 68.41; H, 5.70; N, 2.93.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]アダマンタン-1-カルボキサミド

5 実施例1の5)と同様にして、目的物4.88mg (9.7%、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/2)をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.55-1.74 (12H, m), 1.97 (3H, br s), 2.63-3.06 (2H, m), 4.01 (1H, br t, J = 3.4 Hz), 4.09 (1H×2/5, ddd, J = 4.0 Hz, 7.6 Hz, 15.6 Hz), 4.33-4.47 (1H×3/5, m), 4.75 (1H×2/5, t, J = 8.8 Hz), 4.91 (1H ×3/5, t, J = 6.6 Hz), 5.48 (1H×3/5, d, J = 7.6 Hz), 5.76 (1H×2/5, d, J = 8.0 Hz), 6.94-7.13 (2H, m), 7.17-7.28 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.48-7.59 (2H, m); IR (KBr) 3441, 3353, 1634 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₉F₄NO₂: C, 68.20; H, 6.15; N, 2.95. Found: C, 67.72; H, 6.31; N, 2.86.

実施例16

15 N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2, 2-ジメチルプロピオニアミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2, 2-ジメチルプロピオニアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.89g (7.8%)を結晶として得た。
mp 147-150°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.17 (9H, s), 3.08 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 13.6 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 14.0 Hz), 5.74-5.84 (1H, m), 6.52 (1H, br d, J = 6.6 Hz), 7.08 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.12-7.24 (2H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.94-8.04 (2H, m); IR (KBr) 3391, 1682, 1634 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₁H₂₁F₄NO₂: C, 63.79; H, 5.35; N, 3.54. Found: C, 63.72; H, 5.21; N, 3.48.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2, 2-ジメチルプロピオニアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物4.98mg (9.9%、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/2)を結晶として得た。

mp 97-99°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.00 (9H, s), 2.69-3.08 (2H, m), 3.83 (1H, br s), 4.13 (1H \times 2/5, ddd, J = 3.6 Hz, 8.0 Hz, 15.8 Hz), 4.34-4.47 (1H \times 3/5, m), 4.76 (1H \times 2/5, t, J = 4.0 Hz), 4.92 (1H \times 3/5, t, J = 3.2 Hz), 5.54 (1H \times 3/5, t, J = 7.0 Hz), 5.83 (1H \times 2/5, m), 6.95-7.12 (2H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.31-7.40 (2H, m), 7.47-7.59 (2H, m); IR (KBr) 3333, 1645 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 63.47; H, 5.83; N, 3.52. Found: C, 63.33; H, 5.74; N, 3.50.

実施例 1 7

N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -2, 3, 4-トリメチルベンズアミド
10 1) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -2, 3, 4-トリメチルベンズアミド

実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 0.48 g (36%) を結晶として得た。
mp 141-143°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.08 (6H, s), 2.25 (3H, s), 3.14 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 14.0 Hz), 6.07-6.18 (1H, m), 6.37 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 6.80 (2H, s), 7.18 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.01-8.11 (2H, m); IR (KBr) 3237, 1694, 1634 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 68.26; H, 5.07; N, 3.06. Found: C, 68.23; H, 5.25; N, 2.91.

20 2) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -2, 3, 4-トリメチルベンズアミド

実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 3.25 mg (9.2%、(1R S; 2S R) 体 / (1R S, 2R S) 体 = 1 / 10) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.86 (6H, s), 2.22 (3H, s), 3.03 (1H, dd, J = 7.3 Hz, 13.9 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 13.4 Hz), 3.15-3.28 (1H, m), 4.58 (1H, ddd, J = 3.5 Hz, 7.8 Hz, 15.8 Hz), 4.70 (1H, br s), 6.01 (1H, br d, J = 9.2 Hz), 6.73 (2H, s), 6.94-7.13 (2H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3268, 1620 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05. Found: C, 67.80; H, 5.74;

N, 3.04.

実施例 1.8

2-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

- 5 1) 2-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物136mg(90%)を結晶として得た。

mp 109-111°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.22 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 13.6 Hz), 3.46 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 13.4 Hz), 5.98-6.11 (1H, m), 7.09-7.33 (6H, m), 7.43-7.69 (4H, m), 7.97-8.11 (3H, m); IR (KBr) 3439, 1686, 1655 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₁₈F₅NO₂: C, 63.74; H, 3.72; N, 3.23. Found: C, 63.56; H, 3.66; N, 3.40.

2) 2-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

- 15 実施例1の5)と同様にして、目的物367mg(68%、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=1/2)を結晶として得た。

mp 115-117°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.00-3.22 (3H, m), 4.42-4.58 (1H, m), 4.82 (1H, m), 6.92-7.60 (12H, m); IR (KBr) 3447, 3333, 1644 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₁₈F₅NO₂: 63.45; H, 4.17; N, 3.22. Found: C, 63.45; H, 4.22; N,

20 3.15.

実施例 1.9

4-tert-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

- 1) 4-tert-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.06g(78%)を結晶として得た。

mp 58°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.34 (9H, s), 3.21 (1H, dd, J = 5.6 Hz, 14.0 Hz), 3.48 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 6.03 (1H, ddd, J = 4.8 Hz, 5.6 Hz, 6.6 Hz), 7.04-7.26 (5H, m), 7.41-7.50 (4H, m), 7.68-7.75 (2H, m),

7.97-8.08 (2H, m); IR (KBr) 3299, 1694 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₅F₄N₂·0.1H₂O: C, 68.52; H, 5.37; N, 2.96. Found: C, 68.33; H, 5.22; N, 2.92.

2) 4-tert-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

5 実施例1の5)と同様にして、目的物0.50g (97%、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/2)をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.31 (9H, s), 2.90-2.95 (2H×3/5, m), 3.14 (2H×2/5, d, J = 7.4 Hz), 3.64 (1H×2/5, d, J = 3.4 Hz), 3.83 (1H×3/5, d, J = 3.4 Hz), 4.37 (2H×2/5, ddd, J = 3.2 Hz, 7.2 Hz, 15.6 Hz), 4.53-4.68 (1H×3/5, m), 4.83 (1H×2/5, t, J = 4.0 Hz), 5.06 (1H×3/5, t, J = 6.6 Hz), 6.13 (1H×3/5, d, J = 8.2 Hz), 6.37 (1H×2/5, d, J = 8.4 Hz), 6.92-7.13 (2H, m), 7.21-7.32 (2H, m), 7.36-7.59 (8H, m); IR (KBr) 3301, 1620 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₇F₄N₂·0.2H₂O: C, 67.97; H, 5.79; N, 2.94. Found: C, 67.97; H, 5.80; N, 2.89.

15 実施例20

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-4-フェニルベンズアミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-4-フェニルベンズアミド

20 実施例1の4)と同様にして、目的物1.24g (88%)を結晶として得た。

mp 169°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.24 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 14.0 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 14.0 Hz), 6.04 (1H, ddd, J = 4.6 Hz, 5.2 Hz, 6.4 Hz), 7.07-7.25 (5H, m), 7.38-7.52 (5H, m), 7.58-7.72 (4H, m), 7.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.99-8.10 (2H, m); IR (KBr) 3291, 1688, 1645 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₁F₄N₂: C, 70.87; H, 4.31; N, 2.85. Found: C, 70.89; H, 4.23; N, 2.86.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-4-フェニルベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物0.49g (96%、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/2)を結晶として得た。

mp 178-185°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.93-3.00 (2H \times 3/5, m), 3.17 (2H \times 2/5, d, J = 7.6 Hz), 3.36 (1H \times 2/5, d, J = 4.4 Hz), 3.63 (1H \times 3/5, d, J = 3.2 Hz), 4.35-4.52 (1H \times 2/5, m), 4.55-4.71 (1H \times 3/5, m), 4.87 (1H \times 2/5, t, J = 3.9 Hz), 5.11 (1H \times 3/5, t, J = 3.6 Hz), 6.17 (1H \times 3/5, d, J = 8.6 Hz), 5 6.42 (1H \times 2/5, d, J = 8.0 Hz), 6.95-7.13 (2H, m), 7.24-7.68 (15H, m); IR (KBr) 3304, 1634 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 70.58; H, 4.70; N, 2.84. Found: C, 70.53; H, 4.72; N, 2.72.

実施例 2 1

10 N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -3-ピリジンカルボキサミド

1) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -3-ピリジンカルボキサミド

実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 0.74 g (6.2%) を結晶として得た。

mp 137-138°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.23 (1H, dd, J = 5.0 Hz, 13.8 Hz), 15 3.49 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 5.98-6.07 (1H, m), 7.06-7.26 (5H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.98-8.11 (3H, m), 8.76 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 4.8 Hz), 9.00 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 2.2 Hz); IR (KBr) 3287, 1694, 1661 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$: C, 63.46; H, 3.87; N, 6.73. Found: C, 63.19; H, 4.03; N, 6.68.

20 2) N- [2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] エチル] -3-ピリジンカルボキサミド

実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 0.43 g (8.6%、(1RS, 2SR) 体 / (1RS, 2RS) 体 = 5 / 2) を結晶として得た。

mp 160-165°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.95 (2H \times 5/7, br s), 3.10 (1H \times 2/7, br s), 3.16 (2H \times 2/7, d, J = 7.0 Hz), 3.35 (1H \times 5/7, br s), 4.43-4.75 (1H, m), 4.86 (1H \times 2/7, br s), 5.10 (1H \times 5/7, br s), 6.25 (1H \times 5/7, br d, J = 8.6 Hz), 6.48 (1H \times 2/7, br d, J = 8.8 Hz), 6.95-7.16 (2H, m), 7.21-7.62 (7H, m), 7.87-7.95 (1H, m), 8.66-8.80 (2H, m); IR (KBr) 3324, 3142, 1644 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$: C, 63.16; H, 4.34; N, 6.70. Found: C, 62.97; H,

4.24; N, 6.51.

実施例 2 2

N- (2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボキサミド

5 および

N- (2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキサミド

- 1) 1- (4-フルオロフェニル) -1-オキソ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -2-プロピルアミン塩酸塩 (600 mg, 1.73 ミリモル) と 4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボン酸 (266 mg, 1.90 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (49.6 mg, 2.59 ミリモル) と 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (39.6 mg, 2.59 ミリモル) と 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (0.28 ml, 1.90 ミリモル) を加えて終夜攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (10 ml) と水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルへキサンから再結晶させて、N- (2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボキサミド (57.0 mg, 76%) を得た。

mp 115-116°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1661, 1620, 1597, 1510, 1412.

25 Anal. Calcd for C₂₂H₁₅F₄NO₄ · 0.1H₂O: C, 60.72; H, 3.52; N, 3.22

Found: C, 60.60; H, 3.55; N, 3.24.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.23 (1H, dd, J = 14.0, 5.2 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 14.0, 5.2 Hz), 5.93 (1H, q, J = 6.4 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 5.8, 2.6 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.26 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.59 (1H, d,

$J = 7.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.92–8.06 (2H, m).

- 2) N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボキサミド (400 mg, 0.92ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に塩化マンガン (I 5 I) (232 mg, 1.85ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (70 mg, 1.85ミリモル) を加え、1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、高極性のフラクションを集めて濃縮し、得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して、N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボキサミド ((1RS, 2SR) 体: (1RS, 2RS) 体 = 3:2, 139 mg, 35%)を得た。

15 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1659, 1607, 1512, 1416.

Anal. Calcd for C₂₂H₁₇F₄NO₄ · 0.1H₂O: C, 60.44; H, 3.97; N, 3.20

Found: C, 61.24; H, 3.93; N, 3.03.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.60–2.82 (1H, m), 2.90–2.96 (1H, m), 3.04–3.20 (1H, m), 4.40–4.70 (1H, m), 4.78–4.84 (2/5H, m), 5.02–5.10 (3/5H, m), 6.36–6.42 (1H, m), 6.70–7.80 (11H, m).

また同時に低極性のフラクションを集めて濃縮し、N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキサミド ((1RS, 2SR) 体: (1RS, 2RS) 体 = 7:3, 139 mg, 35%) をアモルファスとして得た。

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1645, 1510.

Anal. Calcd for C₂₂H₂₃F₄NO₄: C, 59.86; H, 5.25; N, 3.17

Found: C, 60.02; H, 5.01; N, 3.04.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70–2.00 (3H, m), 2.70–3.40 (3H, m), 3.70–4.60 (4H, m),

4.68-4.78 (0.3H, m), 4.92-5.04 (0.7H, m), 6.00 (0.3H, d, J = 4.8 Hz), 6.05 (0.7H, d, J = 4.6 Hz), 4.58-6.70 (0.7H, m), 6.76-6.90 (0.3H, m), 6.95-7.60 (8H, m).

実施例 3

- 5 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンゼンスルホンアミド
 1) 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンゼンスルホンアミド
 2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルアミン・塩酸塩1.0g (2.88ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド10mL溶液に4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド0.84g (4.32ミリモル)と1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン1.3mL (8.64ミリモル)を加え4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して目的物1.02g (76%)を結晶として得た。

mp 209-210°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.96 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 5.6 Hz, 14.6 Hz), 5.05-5.18 (1H, m), 5.62 (1H, br d, J = 6.4 Hz), 7.00 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.04-7.20 (4H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.65-7.72 (2H, m), 7.77-7.84 (2H, m); IR (KBr) 3229, 1676, 1595 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₂H₁₆F₅NO₃S: C, 56.29; H, 3.44; N, 2.98. Found: C, 56.15; H, 3.46; N, 3.26.

- 2) 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンゼンスルホンアミド
 25 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンゼンスルホンアミド0.5g (1.07ミリモル)のメタノール5mL溶液に氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム4.5mg (1.19ミリモル)を加え1時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸を加えた後室温で10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で

順次洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)により精製して目的物0.45g(89%、異性体の1/3混合物)を結晶として得た。

mp 141-161°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.30 (3/4H, d, $J = 3.4$ Hz), 2.52-2.79
 5 (6/4H, m), 3.13 (3/4H, dd, $J = 7.0$ Hz, 14.0 Hz), 3.59 (1H, ddd, $J = 3.6$ Hz,
 7.4 Hz, 15.8 Hz), 4.75-4.83 (7/4H, m), 5.08-5.13 (1/4H, m), 6.83-7.00 (4H,
 m), 7.04-7.22 (4H, m), 7.29-7.49 (4H, m); IR (KBr) 3482, 3293 cm^{-1}

実施例24

1, 1-ジメチルエチル (1R S, 2R S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート

1) 4'-フルオロアセトフェノン (57.8g, 0.307モル)とエタノール (1m1)の炭酸ジエチル (300m1)溶液に水素化ナトリウム (24.5g, 60%油性, 0.63モル)を少しづつ加えた。徐々に発熱するので、氷冷し、その後室温で2時間攪拌した。反応液に6規定塩酸を加えクエンチし、水 (300m1)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1-5:1)で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (71.2g, 89%)を得た。

20 IR ν $\text{max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1744, 1696, 1431, 1325, 1202, 1132, 1069, 1017, 853.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H \times 0.62, t, $J = 7.8$ Hz), 1.37 (3H \times 0.38, t, $J = 7.8$ Hz), 4.04 (2H \times 0.62, s), 4.25 (2H \times 0.62, q, $J = 7.8$ Hz), 4.31 (2H \times 0.38, q, $J = 7.8$ Hz), 5.75 (1H \times 0.38, s), 7.28 (1H \times 0.62, s), 7.70 (2H \times 0.38, d, $J = 8.0$ Hz), 7.78 (2H \times 0.62, d, $J = 8.0$ Hz), 7.90 (2H \times 0.38, d, $J = 8.0$ Hz), 8.08 (2H \times 0.62, d, $J = 8.0$ Hz).

2) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (34.7g, 115.5ミリモル)のアセトニトリル (300m1)溶液に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (27.6g, 115.5ミリモル)および炭酸カリウム (31.9g, 231ミリモル)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を水 (1L)

で希釈し、酢酸エチル（500m1×2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物にヘキサンを加え、析出した結晶をヘキサンで洗浄して、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル（3
5 1g, 76%）を得た。

mp 56-57°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1688, 1618, 1599, 1508.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₄O₃: C, 61.96; H, 4.38

Found: C, 61.90; H, 4.43.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16 (3H, t, J = 6.8 Hz), 3.38 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.14 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.58 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.04-7.20 (2H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.92-8.08 (2H, m).
3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル（6g, 16.3ミリモル）のメタノール
15 (100m1) 溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（640mg, 16.9ミリモル）を加え、20分攪拌した。反応液を1規定塩酸（50m1）に注ぎ、酢酸エチル（100m1×2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4:1）で精製し、(2RS, 3SR)-3-

20 (4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル（5.1g, 84%）を無色油状物として得た。

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1728, 1607, 1510.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₈F₄O₃: C, 61.62; H, 4.90

Found: C, 61.52; H, 4.88.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.70-3.10 (3H, m), 3.13 (1H, d, J = 6.2 Hz), 3.99 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.76-4.86 (1H, m), 6.98-7.16 (2H, m), 7.20-7.40 (4H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz).

4) (2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル（4.85g,

13. 1ミリモル) のメタノール (20m1) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (13. 1m1, 13. 1ミリモル) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧留去後、1 規定塩酸 (50m1) で希釈し、酢酸エチル (100m1×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3. 8g, 84%)を得た。
- mp 136-139°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.75 (1H, dd, $J = 5.8$ Hz, 13.4 Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 9.2$ Hz, 13.2 Hz), 3.08 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.34 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3351, 3500-2400, 1713cm $^{-1}$; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_3$: C, 59.65; H, 4.12. Found: C, 59.52; H, 4.17.
- 5) (2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3. 75g, 11.0ミリモル) のテトラヒドロフラン (70m1) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (2. 6m1, 12. 1ミリモル) およびトリエチルアミン (2. 30m1, 16. 4ミリモル) を加えて 3 時間加熱還流した。反応液を水 (300m1) で希釈し、酢酸エチル (200m1×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5RS)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3. 28g, 88%)を得た。
- mp 83-84°C
- 25) IR ν_{max}^{KBr} cm $^{-1}$: 1755, 1609, 1514, 1420, 1387.
- Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13
Found: C, 60.08; H, 3.56; N, 4.10.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90-3.16 (2H, m), 3.95 (1H, dd, $J = 12.8$, 6.2 Hz), 5.19 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 5.73 (1H, brs), 7.00-7.12 (2H, m), 7.12-7.40 (4H, m),

7.60 (2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (4RS, 5RS)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.19 g, 9.41ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に二炭酸ジ-t-ブチル (2.45 g, 11.29ミリモル) および4-ジメチルアミノピリジン (114 mg, 0.94ミリモル) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5RS)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1'-ジメチルエチル (3.84 g, 93%) を得た。

mp 126-127°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1817, 1724, 1514, 1325.

Anal. Calcd for C₂₂H₂₁F₄NO₄: C, 60.14; H, 4.82; N, 3.19

15 Found: C, 60.05; H, 5.12; N, 3.11.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.58 (9H, s), 3.01 (1H, dd, J = 13.2, 9.8 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 13.2, 3.6 Hz), 4.26-4.38 (1H, m); 5.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.80-7.04 (4H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.0 Hz).

7) (4RS, 5RS)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1'-ジメチルエチル (3.7 g, 8.42ミリモル) のメタノール (20 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (0.40 g, 10.10ミリモル) のメタノール (20 ml) 溶液を氷冷下、徐々に加えた。反応液を1時間攪拌後、1規定塩酸 (15 ml) および水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (2.24 g, 64%) を得た。

mp 95-96°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1688, 1510.

Anal. Calcd for C₂₁H₂₃F₄NO₃: C, 61.01; H, 5.61; N, 3.39

Found: C, 60.92; H, 5.55; N, 3.28.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (9H, s), 2.80-3.10 (3H, m), 3.80-4.02 (1H, m), 4.62-4.80

5 (2H, m), 6.96-7.10 (2H, m), 7.22-7.40 (4H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.2 Hz).

実施例 25

2-(エチルオキシ)-N-((1R S, 2R S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル-1-ナフタレンカルボキサミド

- 10 1) 1-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (600 mg, 1.73 ミリモル) と 2-エチルオキシ-1-ナフタレンカルボン酸 (411 mg, 1.90 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (496 mg, 2.59 ミリモル) と 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (396 mg, 2.59 ミリモル) と 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (0.28 ml, 1.90 ミリモル) を加えて終夜攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (10 ml) と水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、
- 15 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、2-(エチルオキシ)-N-((2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド (670 mg, 76%)を得た。

mp 188-189°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1688, 1634, 1597, 1508, 1325.

25 Anal. Calcd for C₂₉H₂₃F₄NO₃: C, 68.36; H, 4.55; N, 2.75

Found: C, 68.25; H, 4.58; N, 2.76.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1, 24 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 14.0, 6.4 Hz), 3.46 (1H, dd, J = 14.0, 6.4 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.23 (1H, q, J = 6.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.10-7.56 (9H, m), 7.60-7.80 (2H, m),

7.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.04-8.18 (2H, m).

- 2) 2-(エチルオキシ)-N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド (400 mg, 0.79 ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に塩化マンガン (II) (198 mg, 1.57 ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (30 mg, 0.79 ミリモル) を加え、1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1 - 1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (227 mg, 57%)を得た。

mp 186-187°C

IR ν max^{Br} cm⁻¹: 1639, 1512, 1242, 1165.

Anal. Calcd for C₂₉H₂₅F₄NO₃: C, 68.09; H, 4.93; N, 2.74

15 Found: C, 68.04; H, 4.79; N, 2.85.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37 (3H, t, 6.8 Hz), 2.84-3.28 (2H, m), 3.34 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.08-4.26 (2H, m), 4.60-4.84 (2H, m), 6.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.96-7.16 (3H, m), 7.20-7.50 (7H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (2H, dd, J = 18.2, 9.2 Hz).

20 実施例 2 6

N-((1R S, 2R S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

- 1) 1, 1-ジメチルエチル (1R S, 2R S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート (2.1 g, 5.08 ミリモル) のエタノール (25 ml) 溶液に20% 塩化水素エタノール溶液 (25 ml) を加えて1時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残留物をジエチルエーテルで洗浄して、(1R S, 2R S)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-トリフルオロメチル)フェニル) -

2-プロピルアミン塩酸塩 (1. 7 g, 96%) を得た。

mp 166-167°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1605, 1514, 1497.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₆ClF₄NO: C, 54.11; H, 4.71; N, 3.94

5 Found: C, 54.10; H, 4.62; N, 3.83.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 2.98 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.60-3.78 (1H, m), 4.63 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.04-7.16 (2H, m), 7.36-7.50 (4H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.4 Hz).

2) (1R S, 2R S)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.

10 4.3ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 1-ナフトイルクロリド (97 mg, 0.64ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (145 mg, 72%)を得た。

mp 134-135°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1634, 1510.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₁F₄NO₂: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

20 Found: C, 69.08; H, 4.80; N, 3.01.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.18-3.30 (3H, m), 4.54-4.72 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.96-7.14 (2H, m), 7.16-7.70 (11H, m), 7.78-7.90 (2H, m).

実施例 27

25 N-((1R S, 2R S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(1R S, 2R S)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43

ミリモル) の酢酸エチル (5 m l) 溶液に 4-トリフルオロベンゾイルクロリド (9.6 mg, 0. 64 ミリモル) および飽和重曹水 (5 m l) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 m l) で希釈し、酢酸エチル (50 m l × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物 (129 mg, 62%)を得た。

mp 162–163°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1653, 1508, 1329.

10 Anal. Calcd for C₂₄H₁₈F₇NO₂: C, 59.39; H, 3.74; N, 2.89

Found: C, 59.20; H, 4.01; N, 2.91.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.18–3.30 (3H, m), 4.54–4.72 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.96–7.14 (2H, m), 7.16–7.70 (11H, m), 7.78–7.90 (2H, m).

15 実施例 28

1, 1-ジメチルエチル (1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチルカルバメート

1) 3- (4-フルオロフェニル) -3-オキソ-2- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (20. 8 g, 56. 5 ミリモル) のメタノール (500 m l) 溶液に塩化マンガン (II) (14. 2 g, 113 ミリモル) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (4. 28 g, 113 ミリモル) を加え、20 分攪拌した。反応液を 1 規定塩酸 (300 m l) に注ぎ、酢酸エチル (500 m l × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、(2 R S, 3 R S) -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2- ((4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (11. 1 g, 53%) を無色油状物として得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1726, 1618, 1607, 1510.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₈F₄O₃: C, 61.62; H, 4.90

Found: C, 61.62; H, 5.06.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.88-3.10 (4H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 6.96-7.12 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.44 (2H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz).

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (11.0 g, 29.7ミリモル) のメタノール (90 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (59.6 ml, 59.6ミリモル) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧留去後、1規定塩酸 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (8.6 g, 85%)を得た。

mp 111-112°C

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1713, 1607, 1512.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₄F₄O₃: C, 59.65; H, 4.12

Found: C, 59.65; H, 4.07.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.08 (1H, s), 2.94-3.20 (3H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 6.98-7.12 (2H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.42 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (4.30 g, 12.6ミリモル) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (3.0 ml, 13.8ミリモル) およびトリエチルアミン (2.63 ml, 18.8ミリモル) を加えて4時間加熱還流した。反応液を水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ

ラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(3.55g, 83%)を得た。

5 mp 154-155°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1755, 1611, 1514, 1235.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₈F₄NO₂: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

Found: C, 60.20; H, 3.80; N, 4.21.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20-2.44 (2H, m), 4.26 (1H, q, J = 8.0 Hz), 5.25 (1H, brs), 10 5.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.06-7.20 (4H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.0 Hz).

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(3.50g, 10.32ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液に二炭酸ジ-t-ブチル(2.15 7.0g, 12.39ミリモル)および4-ジメチルアミノピリジン(126mg, 1.03ミリモル)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 20 1-ジメチルエチル(4.09g, 90%)を得た。

mp 155-156°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1821, 1724, 1514, 1360.

Anal. Calcd for C₂₂H₂₁F₄NO₄: C, 60.14; H, 4.82; N, 3.19

25 Found: C, 60.16; H, 4.84; N, 3.25.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 2.61 (1H, dd, J = 14.2, 8.4 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 14.2, 5.2 Hz), 4.80 (1H, dd, J = 8.4, 7.0 Hz), 5.68 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.92-7.06 (2H, m), 7.10-7.24 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.0 Hz).

5) (4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-4- ((4-
 (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン
 酸 1, 1-ジメチルエチル (4. 0 g, 9. 10 ミリモル) のメタノール (22 m
 l) 溶液に水酸化ナトリウム (0. 44 g, 10. 92 ミリモル) のメタノール (2
 5 2 m l) 溶液を氷冷下、徐々に加えた。反応液を 3 時間攪拌後、1 規定塩酸 (12
 m l) および水 (100 m l) で希釈し、酢酸エチル (100 m l × 2) で抽出した。
 抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残
 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で
 精製し、酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (2. 90 g, 77%)
 10 を得た。

mp 158-159°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 3358, 1682, 1532, 1514.

Anal. Calcd for C₂₁H₂₃F₄NO₃: C, 61.01; H, 5.61; N, 3.39

Found: C, 60.95; H, 5.59; N, 3.20.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (9H, s), 2.60-2.90 (2H, m), 3.11 (1H, brs), 4.00-4.20
 (1H, m), 4.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.92 (1H, s), 7.02-7.14 (2H, m), 7.22
 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.32-7.44 (2H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz).

実施例 29

N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4-
 20 (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a]
 シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメタノール
 t e r t -ブチル (6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イル
 メトキシ) ジメチルシラン (Tetrahedron, 53, 15969-159
 25 82 (1990) 参照) 1. 079 g (3. 740 ミリモル) のテトラヒドロフラ
 ン 30 m l 溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリドの 1. 0 M テトラヒドロ
 フラン溶液 3. 74 m l (3. 74 ミリモル) を加え、室温で 15 分攪拌した。反
 応液を濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製
 し (ヘキサン / 酢酸エチル = 6 / 1 - 1 / 1) 、目的物を得た。

無色液体 収量0.573g 収率88%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.99–2.25 (4H, m), 2.71 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.73 (2H, s), 6.18 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.6 Hz), 6.73 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.11–7.25 (3H, m); IR (neat) 3330, 2930, 1449, 1067, 1020, 995, 772 cm⁻¹

5 2) 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸

6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメタノール 3.1. 4.1g (180.3ミリモル) のアセトン500m1溶液に、氷冷下、無水クロム酸36.1g (361ミリモル) と濃硫酸30m1を水120m1に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で1時間攪拌した。反応液を再び氷冷した後、イソプロパノール60m1を加え、そのまま0.5時間攪拌した。反応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で3回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を冷жиイソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量1.9.78g 収率58%

15 mp 146–147°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.08–2.16 (4H, m), 2.70 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.24 (1H, td, J = 6.4 Hz, 11.1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.7 Hz); IR (KBr) 3065–2530, 1686, 1451, 1414, 1300, 1277, 926, 779 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₁₂O₂·0.1H₂O: C, 75.85; H, 6.47. Found: C, 75.88; H, 6.35.

20 3) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール

(4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン 1.8.75g (55.26ミリモル) と水酸化ナトリウム8.84g (221ミリモル) をエタノール100m1–水10m1中で、5時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル(APSタイプ)カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=1/1–酢酸エチル)、ジエチルエーテル–ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1.6. 38 g 収率 95 %

mp 87-88°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.60 (2H, br s), 2.43 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 13.6 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 3.1 Hz, 13.7 Hz), 3.29 (1H, ddd J = 3.3 Hz, 5.2 Hz, 10.3 Hz), 4.66 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 7.6 Hz); IR (neat) 3360-2865, 1508, 1325, 1225, 1163, 1121, 1067, 826 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₆H₁₆F₄NO: C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47. Found: C, 61.32; H, 4.62; N, 4.48.

4) N-[(1R,S, 2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1R,S, 2S,R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.157 g (0.501ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 9.4 mg (0.150ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 7.7 mg (0.50ミリモル)をアセトニトリル 1.0 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 9.6 mg (0.50ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。

20 得られた残留物を酢酸エチルへキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.134 g 収率 55 %

mp 197-198°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.91-2.04 (2H, m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.65-2.70 (2H, m), 2.83-3.00 (2H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 4.97 (1H, t, J = 4.0 Hz), 5.04 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.84 (1H, td, J = 5.1 Hz, 12.2 Hz), 6.11 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 1.9 Hz, 7.3 Hz), 7.01-7.14 (4H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.47-7.54 (4H, m); IR (KBr) 3279, 2940, 1640, 1534, 1514, 1325, 1229, 1163, 1121, 1069, 831 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₅F₄NO₂: C, 69.56; H, 5.21; N, 2.90. Found: C, 69.41; H, 5.15; N, 2.91.

実施例 30

4-フルオロ-N-((1R,S,2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

- 5 1) 1, 1-ジメチルエチル(1R,S,2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート(2.58g, 6.24ミリモル)のエタノール(35ml)溶液に20%塩化水素エタノール溶液(35ml)を加えて30分間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残留物をジエチルエーテルで洗浄して、(1R,S,2S,R)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(2.05g, 94%)を得た。

mp 173-174°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 3314, 3009, 1611, 1512, 1331.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₆C1F₄NO · 0.5H₂O: C, 53.57; H, 4.78; N, 3.90.

- 15 Found: C, 53.81; H, 4.81; N, 3.74.
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.79(2H, d, J = 6.6 Hz), 3.64-3.80(1H, m), 5.03(1H, s), 6.30(1H, d, J = 4.0 Hz), 7.10-7.24(2H, m), 7.33(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.50(2H, m), 7.59(2H, d, J = 8.0 Hz), 8.07(2H, brs).
2) 4-フルオロ-1-ナフタレンカルボン酸(163mg, 0.86ミリモル)
20 のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.15ml, 1.72ミリモル)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1R,S,2S,R)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(200mg, 0.57ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml × 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(214mg, 77%)を得た。

mp 210-211°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 3275, 1642, 1626, 1601.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₅NO₂: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.79; H, 4.19; N, 2.82.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80-3.16 (2H, m), 3.18 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.72-4.94 (1H, m), 5.08-5.16 (1H, m), 5.92 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00-7.70 (13H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.0 Hz).

実施例 3 1

- 10 4-フルオロ-N- [(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

- 15 1) 4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル
4-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル (C
h.e.m. Abstr., 43, 202f (1949); Chem. Abstr.,
15 43, 202b (1949) 参照) 1. 816 g (7.720ミリモル) のメタノール 30 ml 溶液を 10% パラジウム/炭素 (50% 含水) 0.5 g を触媒として、原料が消失するまで常温常圧下で水素添加した。触媒をろ過して除いた後、濾液を短いシリカゲルカラムクロマトグラフィーに通し、溶媒を減圧留去、目的物を得た。

黄色結晶 収量 1. 574 g 収率 99%

- 20 酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、淡黄色結晶を得た。

- mp 120-121°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.68-1.90 (4H, m), 2.44 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.10 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.92 (2H, br s), 6.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3486, 3374, 2948, 2930, 2868, 1688, 1626, 1590, 1481, 1449, 1431, 1310, 1267, 1253, 1196, 1142, 25 775 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₁₆NO₂: C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82. Found: C, 70.25; H, 7.33; N, 6.67.

- 2) 4-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル 1.

210 g (5. 895ミリモル)、濃塩酸2m1を水20m1中で搅拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム0. 49 g (7. 07ミリモル)の水1m1溶液を滴下し、そのままの温度で10分間搅拌した。反応液に氷冷下、60%ヘキサフルオロリン酸水溶液1. 48 m1 (10. 0ミリモル)を激しく搅拌しながら加え、そのまま0. 5時間搅拌した。生じた沈殿をろ過し、水およびメタノール-ジエチルエーテル(1:4)で洗净後、乾燥して、ジアゾニウム塩を白色粉末として得た。得られたジアゾニウム塩を流动パラフィン8m1中で、170°Cにて0. 5時間加热した。室温に冷却した后、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を减压留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=200/1-15/1)、目的物を得た。

白色结晶 収量0. 487 g 収率40%

mp 44-45°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.72-1.83 (4H, m), 2.74 (2H, br s), 3.08 (2H, br s), 3.86 (3H, s), 6.87 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 2944, 1721, 1582, 1472, 1433, 1260, 1254, 1190, 1157, 1130, 1038, 770 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₁₃FO₂: C, 69.22; H, 6.29. Found: C, 69.39; H, 6.43.

3) 4-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸
4-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル0.
20 434 g (2. 084ミリモル)のメタノール10m1-テトラヒドロフラン10m1溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液4.17m1 (4. 17ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした后、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を减压留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色结晶 収量0. 308 g 収率76%

mp 172-173°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.74-1.82 (4H, m), 2.76 (2H, br s), 3.16 (2H, br s), 6.91 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 6.1 Hz, 8.5 Hz); IR (KBr) 3100-2600, 1686, 1588, 1429, 1304, 1273, 1250, 1188 cm⁻¹; Anal.

Calcd for $C_{11}H_{11}FO_2$: C, 68.03; H, 5.71. Found: C, 68.10; H, 6.00.

4) 4-フルオロ-N-[(1 R S, 2 S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

5 (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.164 g (0.523ミリモル)、4-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸 0.10 g (0.52ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 80 mg (0.52ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.52ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルージソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

15 白色結晶 収量 0.220 g 収率 86 %

mp 241-242°C; 1H -NMR ($CDCl_3$ -DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.53-1.75 (4H, m), 2.11-2.26 (1H, m), 2.30 2.48 (1H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 2.78-3.02 (2H, m), 4.59-4.73 (1H, m), 4.95 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.10 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.69-6.87 (3H, m), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.47-7.54 (4H, m);
20 IR (KBr) 3272, 2942, 1642, 1514, 1327, 1229, 1165, 1121, 1069, 831 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{27}H_{24}F_5NO_2$: C, 66.25; H, 4.94; N, 2.86. Found: C, 66.30; H, 5.18; N, 2.66.

実施例 3 2

5-フルオロ-N-[(1 R S, 2 S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 5-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル

5-ニトロ-1-ナフトエ酸 (Chem. Pharm. Bull., 32, 3968-80 (1984) 参照) 5.995 g (27.60ミリモル)、濃硫酸 2 ml

のエタノール 100mL 溶液を 1 日間加熱還流した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで希釈、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。

黄色固体 収量 6.212g 収率 92%

5 エタノールより再結晶して、淡黄色粉末を得た。

mp 92-93°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.48 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.50 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 7.6$ Hz, 8.8 Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz, 8.8 Hz), 8.20 (1H, dd, $J = 1.1$ Hz, 7.7 Hz), 8.29 (1H, dd, $J = 1.1$ Hz, 7.3 Hz), 8.66 (1H, td, $J = 1.0$ Hz, 8.8 Hz), 9.26 (1H, td, $J = 1.0$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 1725, 1520, 1354, 1277, 1155, 793, 764 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C, 63.67; H, 4.52; N, 5.71. Found: C, 63.45; H, 4.47; N, 5.69.

2) 5-アミノ-1-ナフトエ酸エチル

5-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル 3.304g (1.3.47ミリモル) のエタノール 10mL 一 テトラヒドロフラン 20mL 溶液を 10%パラジウム/炭素 (5 0%含水) 0.5g を触媒として、原料が消失するまで常温常圧下で水素添加した。触媒を濾過して除いた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量 2.797g 収率 97%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.45 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.16 (2H, br s), 4.47 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 0.8$ Hz, 7.4 Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 7.5$ Hz, 8.5 Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz, 8.6 Hz), 8.05 (1H, td, $J = 1.1$ Hz, 8.5 Hz), 8.11 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 7.2 Hz), 8.28 (1H, td, $J = 0.9$ Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3378, 2980, 1705, 1634, 1582, 1464, 1260, 1213, 1107, 783 cm^{-1}

3) 5-フルオロ-1-ナフトエ酸

5-アミノ-1-ナフトエ酸エチル 1.380g (6.411ミリモル)、濃塩酸 2mL を水 1.5mL 中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 0.53g (7.69ミリモル) の水 1.5mL 溶液を滴下し、そのままの温度で 10 分間攪拌した。

反応液に氷冷下、60%ヘキサフルオロリン酸水溶液1.61ml(10.9ミリモル)を激しく攪拌しながら加え、そのまま0.5時間攪拌した。生じた沈殿をろ過し、水およびメタノール-ジエチルエーテル(1:4)で洗浄後、乾燥して、ジアゾニウム塩を褐色粉末として得た。得られたジアゾニウム塩を流動パラフィン8.5ml中で、170°Cにて0.5時間加熱した。室温に冷却した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、5-フルオロ-1-ナフトエ酸エチルと流動パラフィンの混合物を無色液体として得た。得られた液体の10エタノール30ml-テトラヒドロフラン30ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液8ml(8ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた水溶液を1N塩酸で酸性にし、生じた結晶をろ過し、水とヘキサンで洗浄して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.409g 収率34%

mp 214-216°C; ¹H-NMR(DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.44(1H, dd, J=7.8Hz, 10.4Hz), 7.60-7.75(2H, m), 8.25(1H, d, J=7.0Hz), 8.32(1H, d, J=8.8Hz), 8.70(1H, d, J=8.4Hz); IR(KBr) 3100-2500, 1678, 1599, 1302, 1246, 1117, 887, 781cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₁H₇FO₂: C, 69.47; H, 3.71. Found: C, 69.24; H, 3.45.

4) 5-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.163g(0.520ミリモル)、5-フルオロ-1-ナフトエ酸0.10g(0.52ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物80mg(0.52ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.10g(0.52ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキ

サンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0. 216 g 収率 8.6 %
 mp 222–224°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.93 (1H, dd, J = 10.8 Hz,
 14.0 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 3.5 Hz, 14.5 Hz), 4.65–4.80 (1H, m), 4.91 (1H,
 t, J = 4.8 Hz), 5.44 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.02–7.29 (6H, m), 7.38–7.59 (7H,
 5 m), 7.90 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3283, 1642,
 1537, 1514, 1327, 1248, 1227, 1163, 1121, 1069, 831, 783 cm⁻¹;
 Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₆NO₂: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89. Found: C, 66.65; H,
 4.21; N, 2.68.

実施例 3 3

- 10 N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-
 (トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタ
 レン-1-カルボキサミド
 (1R S, 2S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフ
 ルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.168 g (0.536 ミリモル)、
 15 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸 (Tetrahedro
 n, 53, 15969-15982 (1990) 参照) 94 mg (0.54 ミリモ
 ル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 82 mg (0.54 ミリモル) を
 アセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロ
 ピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.54 ミリモル) を加え、室温で一
 20 晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無
 水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られ
 た残留物を酢酸エチルへキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.161 g 収率 6.4 %

- mp 219–221°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.50–1.73 (4H, m), 2.05–2.35
 25 (2H, m), 2.70 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 3.06
 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.0 Hz), 4.55–4.70 (1H, m), 4.87 (1H, t, J = 4.4 Hz),
 5.33 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 5.6 Hz), 6.95–7.09 (4H,
 m), 7.28–7.37 (3H, m), 7.47–7.54 (4H, m); IR (KBr) 3330, 1624, 1534, 1329,
 1159, 1123, 1069, 831 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₅F₄NO₂: C, 68.78; H, 5.34; N,

2.97. Found: C, 68.62; H, 5.38; N, 2.90.

実施例 3 4

4-クロロ-N- [(1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサ

5 ミド

1) 4-アミノ-1-ナフトエ酸・塩酸塩

4-アミノ-1-ナフトレンカルボニトリル9. 948 g (59. 14ミリモル)

と水酸化カリウム25 g を水150m1中で1日間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、水150m1に希釈し、不溶物をろ別した。ろ液を濃塩酸で酸性にし、

10 生じた沈殿をろ過して集め、エタノールと水で洗浄して、目的物を得た。

褐色粉末 収量4. 67 g 収率35%

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.52-7.61 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.10 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 2838, 1686, 1503, 1260, 1204, 1094, 766 cm⁻¹

15 2) 4-クロロ-1-ナフトエ酸メチル

4-アミノ-1-ナフトエ酸・塩酸塩2. 330 g (10. 42ミリモル) を濃塩酸20m1中で搅拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム0. 72 g (10. 4ミリモル) の水2m1溶液を滴下し、そのままの温度で0. 5時間搅拌した。反応液に氷冷下、塩化第一銅0. 57 g (5. 73ミリモル) の濃塩酸4m1溶液および濃塩酸50m1を加え、100°Cで4時間搅拌した。室温に冷却した後、生じた沈殿をろ過して集め、水で洗浄した。得られた沈殿を、10%塩化水素のメタノール溶液40m1中で70°Cにて一晩搅拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)、目的物を得た。

25 黄色液体 収量0. 299 g 収率13%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 4.00 (3H, s), 7.58-7.73 (3H, m), 8.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.32-8.38 (1H, m), 8.92-9.01 (1H, m); IR (neat) 1717, 1508, 1275, 1246, 1194, 1140, 1024, 787, 766 cm⁻¹

3) 4-クロロ-1-ナフトエ酸

4-クロロ-1-ナフトエ酸メチル 0. 299 g (1. 355ミリモル) のメタノール 10 ml 一テトラヒドロフラン 5 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 2.71 ml (2. 71ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有
5 機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡褐色結晶 収量 0. 234 g 収率 84 %

mp 215-217°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.74-7.85 (3H, m), 8.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.27 8.35 (1H, m), 8.91-9.00 (1H, m); IR (KBr) 3100-2500, 1690, 10 1510, 1283, 1252, 785, 762 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₁H₇ClO₂·0.2H₂O: C, 62.85; H, 3.55. Found: C, 62.99; H, 3.31.

4) 4-クロロ-N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

15 (1R S, 2S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0. 155 g (0. 495ミリモル)、4-クロロ-1-ナフトエ酸 0. 10 g (0. 49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 7.6 mg (0. 49ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸
20 塩 9.5 mg (0. 49ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 173 g 収率 70 %

25 mp 222-223°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.1 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 3.1 Hz, 14.1 Hz), 4.70-4.85 (1H, m), 5.00 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.23 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.27-7.62 (11H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3274, 1638, 1537, 1514, 1327, 1163, 1125, 1069, 833 cm⁻¹; Anal. Calcd for

$C_{27}H_{20}ClF_4NO_2$: C, 64.61; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.26; H, 3.88; N, 2.59.

実施例 35

N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド

5 1) (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (ト
リフルオロメチル) ベンジル] プロパン-1-オール・塩酸塩

N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル-
1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル]] カルバミン酸 *t e r t*-ブチル 2.
58 g (6.24ミリモル) のエタノール 35m1 溶液に 20% 塩化水素エタノー
10 ル溶液 35m1 を加えて 30 分間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を
ジエチルエーテルで洗浄して、目的物 2.05 g (94%) を結晶として得た。
mp 173-174°C; 1H -NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.79 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.64-3.80
(1H, m), 5.03 (1H, s), 6.30 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.10-7.24 (2H, m), 7.33
(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.50 (2H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (2H,
15 br s); IR (KBr) 3314, 3009 cm⁻¹; Anal. Calcd for $C_{16}H_{16}ClF_4NO \cdot 0.5H_2O$: C, 53.57;
H, 4.78; N, 3.90. Found: C, 53.81; H, 4.81; N, 3.74.

2) N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-
[4- (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド
(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (トリフ
20 ルオロメチル) ベンジル] プロパン-1-オール・塩酸塩 780 mg (1.89ミリ
モル) の酢酸エチル 5m1 溶液に 1-ナフトイルクロリド 0.43m1 (2.84
ミリモル) と飽和重曹水 5m1 を加えて 30 分間攪拌した。反応液を水で希釈し、
酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾
燥し減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル
25 /ヘキサン = 1 / 2) で精製した後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、目的
物 354 mg (40%) を結晶として得た。

mp 214-216°C; 1H -NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.89 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.0 Hz),
3.09 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 13.6 Hz), 3.28 (1H, br s), 4.74-4.91 (1H, m), 5.12
(1H, br s), 5.94 (1H, br d, J = 9.4 Hz), 7.05-7.24 (2H, m), 7.30-7.66 (11H,

m), 7.84 (2H, t, J = 9.3 Hz); IR (KBr) 3366, 3285, 1636 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₁F₄NO₂: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 69.17; H, 4.56; N, 2.88.

実施例 3 6

5 N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル]エチル-4-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド

(1R, 2S)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(450 mg, 1.44ミリモル)のアセトニトリル(30 ml)溶液に4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸(268 mg, 1.44ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(4.13 mg, 2.15ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(22.0 mg, 1.44ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(487 mg, 70%)を得た。

mp 198-199°C

IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1636, 1620, 1607.

20 Anal. Calcd for C₂₈H₂₃F₄NO₂: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

Found: C, 69.80; H, 4.92; N, 2.79.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.58 (3H, s), 2.66-3.06 (1H, m), 3.33 (1H, brs), 4.60-4.80 (1H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 5.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.92-7.54 (12H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.2 Hz).

25 実施例 3 7

5-クロロ-N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 5-クロロ-1-ナフトエ酸エチル

5-アミノ-1-ナフトエ酸エチル 1. 358 g (6. 309ミリモル) を濃塩酸 1.0 ml 中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 0. 52 g (7. 57ミリモル) の水 1 ml 溶液を滴下し、そのままの温度で 0. 5 時間攪拌した。反応液に氷冷下、塩化第一銅 0. 34 g (3. 47ミリモル) の濃塩酸 2 ml 溶液を加え、
 5 100°C で 0. 5 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン／酢酸エチル = 15 / 1)、目的物を得た。

無色液体 収量 0. 713 g 収率 48%

10 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.3 Hz),
 7.47-7.66 (3H, m), 8.22 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.3 Hz), 8.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.85 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 1717, 1262, 1196, 1142, 789 cm⁻¹

2) 5-クロロ-1-ナフトエ酸

5-クロロ-1-ナフトエ酸エチル 0. 713 g (3. 038ミリモル) のメタノール 2.0 ml 一テトラヒドロフラン 1.0 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 4. 56 ml (4. 56ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした。生じた沈殿をろ過して集め、水とヘキサンで洗浄して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 547 g 収率 87%

20 mp 248-250°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.64 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.74-7.83 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 3100-2550, 1678, 1302, 783 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₁H₇ClO₂: C, 63.94; H, 3.41. Found: C, 63.96; H, 3.60.

3) 5-クロロ-N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0. 163 g (0. 520ミリモル)、5-クロロ-1-ナフトエ酸 0. 11 g (0. 52ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾ

トリアゾール水和物 8.0 mg (0.52ミリモル) をアセトニトリル 10 mL 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.52ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、

- 5 シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.223 g 収率 85 %

mp 211-212°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.0 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 13.7 Hz), 4.68-4.83 (1H, m), 4.94 (1H, t, J = 4.5 Hz), 5.36 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.17-7.58 (11H, m), 7.75 (1H, d, J = 10.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3277, 1636, 1537, 1514, 1327, 1229, 1169, 1121, 1069, 1020, 833, 785 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀ClF₄NO₂: C, 64.61; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.47; H, 4.00; N, 2.58.

15 実施例 3-8

N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.139 g (0.444ミリモル)、4-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸 (Chem. Pharm. Bull., 32, 3968-80 (1984) 参照) 9.8 mg (0.44ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 6.8 mg (0.44ミリモル) をアセトニトリル 10 mL 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 8.5 mg (0.44ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0. 146 g 収率64%

mp 207-209°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.51-1.75 (4H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.28 2.43 (1H, m), 2.80-3.07 (4H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 4.93 (1H, t, J = 4.2 Hz), 5.11 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.48-7.54 (5H, m); IR (KBr) 3275, 2944, 1644, 1526, 1331, 1159, 1127, 1069, 835 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₂H₂₄F₄N₂O₄: C, 62.79; H, 4.68; N, 5.42. Found: C, 62.53; H, 4.49; N, 5.30.

実施例39

10 6-フルオロ-N-[(1R,S, 2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1R,S, 2S,R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.234 g (0.747ミリモル)、

15 6-フルオロ-1-ナフトエ酸(欧州特許E P 0 9 3 1 5 4 7 A 1参照)0.14 g (0.75ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11 g (0.75ミリモル)

をアセトニトリル10mL中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.14 g (0.75ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.302 g 収率83%

mp 223-224°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.85-3.08 (2H, m), 4.73-4.87 (1H, m), 5.04 (1H, s), 5.12 (1H, s), 7.05-7.16 (3H, m), 7.21-7.44 (6H, m), 7.50-7.58 (5H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.2 Hz); IR (KBr) 3268, 1638, 1516, 1325, 1227, 1167, 1121, 1069, 864, 829 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₅NO₂·0.1H₂O: C, 66.56; H, 4.18; N, 2.87. Found: C, 66.38; H, 4.28; N, 3.11.

実施例40

N-[(1R,S, 2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-

(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5-ニトロナフタレン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.166 g (0.530ミリモル)、
 5 5-ニトロ-1-ナフトエ酸 0.12 g (0.53ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 81 mg (0.53ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で
 搅拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸
 塩 0.10 g (0.53ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、
 10 シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.258 g 収率 95%

mp 211-214°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.85-3.13 (2H, m), 4.74-4.88
 (1H, m); 5.00 (1H, t, J = 4.3 Hz), 5.19 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.10 (2H, t,
 15 J = 8.6 Hz), 7.34-7.42 (4H, m), 7.50-7.70 (7H, m), 8.15 (1H, dd, J = 1.1
 Hz, 7.7 Hz), 8.49 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3287, 1680, 1526, 1329, 1115
 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₄N₂O₄·DMF: C, 61.54; H, 4.65; N, 7.18; Found: C,
 61.24; H, 4.62; N, 7.17.

実施例 4 1

20 N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

1) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸
 3, 4-ジヒドロナフタレン-1, 1 (2H)-ジカルボン酸ジエチル (J. Org.
 25 Chem., 54, 2713-18 (1989) 参照) 5.129 g (18.56ミリモル)、塩化ナトリウム 2.17 g (37.1ミリモル)、水 1 ml をジメチルスルホキシド 10 ml 中で 180°C にて 1.5 日間加热した。室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。得られた液体のメタノール20m1-テトラヒドロフラン10m1溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液30m1(30ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた水溶液を1N塩酸で反応液を酸性にし、ジエチルエーテルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.350g 収率11%

10 mp 80-82°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.67-2.27 (4H, m), 2.67-2.93 (2H, m), 3.85 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.08-7.26 (4H, m); IR (KBr) 3065-2500, 1692, 1298, 1225, 951, 752 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₁H₁₂O₂: C, 74.98; H, 6.86. Found: C, 74.58; H, 7.05.

2) N-[(1·R S, 2·S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

15 (1·R S, 2·S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.295g (0.942ミリモル)、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸0.17g (0.94ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.14g (0.94ミリモル)をアセトニトリル10m1中で搅拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.18g (0.94ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。

20 得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.359g 収率81%

mp 205-214°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.35-1.95 (4H, m), 2.59-2.87 (4H, m), 3.45 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.38-4.49 (1H, m), 4.73 (0.5H, t, J = 4.4 Hz), 4.82 (0.5H, t, J = 4.1 Hz), 5.28 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.32 (0.5H,

d, J = 8.8 Hz), 6.40 (0.5H, d, J = 8.4 Hz), 6.56 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.91-7.23 (7H, m), 7.34-7.50 (4H, m); IR (KBr) 3279, 1647, 1514, 1329, 1167, 1113, 1069 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₅F₄NO₂: C, 68.78; H, 5.34; N, 2.97. Found: C, 68.62; H, 5.24; N, 2.90.

5 実施例4 2

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カル

10 ボン酸

6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメタノール (Tetrahedron, 53, 15969-15982 (1990) 参照) 1. 232 g (6.990ミリモル) のアセトン 50 mL 溶液に、氷冷下、無水クロム酸 2.10 g (21.0ミリモル) と濃硫酸 2 mL を水 9 mL に溶解した。

15 溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を再び氷冷した後、イソプロパノール 5 mL を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で 3 回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去した。得られた残留物をエタノール-水より結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.916 g 収率 69%

20 mp 111-112°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.60-1.90 (6H, m), 2.88 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.17 (2H, t, J = 5.1 Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.7 Hz); IR (KBr) 3200-2500, 1690, 1437, 1408, 1283, 1273, 916, 758 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₁₄O₂: C, 75.76; H, 7.42. Found: C, 75.71; H, 7.21.

25 2) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.163 g (0.520ミリモル)、

6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸
 9.9 mg (0. 52ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物8.0 m
 g (0. 52ミリモル)をアセトニトリル10mL中で搅拌しながら1-エチル-
 3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0. 10 g (0. 52
 5 ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素
 ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、
 溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルへキサンより結晶化して、目
 的物を得た。

白色結晶 収量0. 156 g 収率6.2%

10 mp 210-211°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.35-1.48 (2H, m), 1.51-1.61
 (2H, m), 1.68 1.81 (2H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 2.69-2.80 (2H, m), 2.85-3.02
 (2H, m), 4.63-4.77 (1H, m), 4.86 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.98 (1H, t, J = 3.6
 Hz), 6.67 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.4 Hz), 6.94 7.11
 (4H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.46-7.53 (4H, m); IR (KBr) 3335, 2922,
 15 1622, 1532, 1508, 2327, 1171, 1127, 831 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₇F₄NO₂: C,
 69.27; H, 5.61; N, 2.88. Found: C, 69.20; H, 5.62; N, 2.86.

実施例4 3

4-ブロモ-N-[(1R S, 2S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-
 1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサ

20 ミド

1) 酢酸 (4-ブロモ-1-ナフチル) メチル

1-ブロモ-4-メチルナフタレン14.98 g (67.75ミリモル)、N-ブロ
 モスクシンイミド12.1 g (67.8ミリモル)、2, 2'-アゾビス (イソブ
 チロニトリル) 50 mg の四塩化炭素50mL溶液を0.5時間加熱還流した。反
 25 応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗
 净した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、1-ブロモ-4- (ブロモメチル) ナフ
 タレンの粗生成物を淡黄色液体として得た。得られた液体をN, N-ジメチルホル
 ムアミド30mLに溶かし、酢酸ナトリウム11.1 g (136ミリモル)を加え、
 60°Cで6時間搅拌した。室温に冷却した後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで

2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン／酢酸エチル=20/1-6/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量14.97g 収率79%

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.11 (3H, s), 5.53 (2H, s), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.58-7.69 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.97-8.05 (1H, m), 8.28-8.36 (1H, m); IR (neat) 1740, 1381, 1366, 1225, 1024, 824, 758 cm^{-1}

2) (4-プロモ-1-ナフチル)メタノール

- 酢酸 (4-プロモ-1-ナフチル)メチル 14.97g (53.63ミリモル)、
10 水酸化ナトリウム 3.22g (80.4ミリモル)をメタノール 50ml-水 30ml-テトラヒドロフラン 30ml 中で、室温にて30分間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製(ヘキサン／酢酸エチル=3/1-2/1)、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量11.77g 収率93%

- mp 92-93°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.80 (1H, t, J = 5.9 Hz), 5.13 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.56-7.68 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.07-8.15 (1H, m), 8.27-8.35 (1H, m); IR (KBr) 3214, 1375, 1258, 1073, 997, 822, 748 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrO}$: C, 55.72; H, 3.83. Found: C, 55.86; H, 3.70.

3) 4-プロモ-1-ナフトエ酸

- (4-プロモ-1-ナフチル)メタノール 1.329g (6.027ミリモル)のアセトン 50ml 溶液に、氷冷下、無水クロム酸 1.81g (18.1ミリモル)
25 と濃硫酸 2ml を水 9ml に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で2時間攪拌した。反応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で3回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をエタノール-水より結晶化して、目的物を得た。

淡褐色結晶 収量1.272g 収率84%

mp 223-224°C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3-\text{DMSO-d}_6$, 200MHz) δ 7.60-7.69 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.28-8.36 (1H, m), 8.99-9.08 (1H, m); IR (KBr) 3100-2500, 1694, 1566, 1508, 1279, 1252, 1190, 903, 785, 762 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrO}_2$: C, 52.62; H, 2.81. Found: C, 52.42; H, 2.87.

- 5 4) 4-プロモ-N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド

(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール 0.209 g (0.667ミリモル)、

- 10 4-プロモ-1-ナフトエ酸 0.17 g (0.67ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.10 g (0.67ミリモル) をアセトニトリル 10 mL 中で攪拌しながら 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.13 g (0.67ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.309 g 収率 85%

mp 229-231°C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3-\text{DMSO-d}_6$, 200MHz) δ 2.84-3.11 (2H, m), 4.71-4.85 (1H, m), 5.00 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 5.24 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.04-7.13 (3H, m), 7.33-7.60 (10H, m), 7.69 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz);

- 20 IR (KBr) 3262, 1638, 1537, 1514, 1329, 1163, 1125, 1069, 833, 754 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{BrF}_4\text{NO}_2$: C, 59.36; H, 3.69; N, 2.56. Found: C, 59.31; H, 3.84; N, 2.72.

実施例 4 4

- 25 2-シクロペンチル-N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] アセトアミド

(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール 0.156 g (0.498ミリモル)、シクロペンチル酢酸 6.4 mg (0.50ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリア

ゾール水和物 7.6 mg (0.50ミリモル) をアセトニトリル 1.0 ml 中で搅拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 9.5 mg (0.50ミリモル) を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.185 g 収率 88%

mp 195-196°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 0.75-1.05 (2H, m), 1.25-1.65 (6H, m), 1.92 2.12 (3H, m), 2.77-2.81 (2H, m), 4.39-4.52 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.93 (1H, t, J = 3.3 Hz), 6.10 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39-7.49 (4H, m); IR (KBr) 3301, 2949, 1645, 1539, 1514, 1327, 1163, 1125, 1069, 829 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₂₅F₄NO₂: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31. Found: C, 65.08; H, 5.90; N, 3.41.

実施例 4 5

15 3-シクロペンチル-N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]プロピオンアミド

(1R S, 2S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.157 g (0.501ミリモル)、
20 3-シクロペンチルプロピオン酸 7.1 mg (0.50ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリシアゾール水和物 7.7 mg (0.50ミリモル) をアセトニトリル 1.0 ml 中で搅拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 9.6 mg (0.50ミリモル) を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.180 g 収率 82%

mp 169-170°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.98 (2H, br s), 1.35-1.70 (9H, m), 2.07 (2H, dt, J = 2.6 Hz, 7.4 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 14.4 Hz), 2.90

(1H, dd, $J = 4.4$ Hz, 14.6 Hz), 3.61 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.36–4.50 (1H, m), 4.97 (1H, t, $J = 3.5$ Hz), 5.39 (1H, br d, $J = 7.8$ Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.39 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.4 Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (KBr) 3303, 2951, 1645, 1537, 1514, 1327, 1163, 1123, 5 1069, 829 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{24}H_{27}F_4NO_2$: C, 65.89; H, 6.22; N, 3.20. Found: C, 65.61; H, 6.16; N, 3.32.

実施例 4 6

- N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサ
10 ミド
- (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.173 g (0.552 ミリモル)、
1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸 (Synth. Commun., 15, 71
1-713 (1984) 参照) 0.10 g (0.55 ミリモル)、1-ヒドロキシベ
15 ンゾトリアゾール水和物 8.5 mg (0.55 ミリモル) をアセトニトリル 1.0 ml
中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・
塩酸塩 0.11 g (0.55 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢
酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾
燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジエチルエー
20 テルーへキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.204 g 収率 78%

- mp 188–189°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.88–3.08 (2H, m), 3.64 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.59–4.72 (1H, m), 5.13 (1H, t, $J = 3.2$ Hz), 6.04 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.09 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.31–7.60 (9H, m), 7.82–7.92 (2H, m);
25 IR (KBr) 3333, 1622, 1537, 1510, 1331, 1159, 1123, 1069, 833, 766 cm^{-1} ; Anal.
Calcd for $C_{25}H_{19}F_4NO_2S$: C, 63.42; H, 4.04; N, 2.96. Found: C, 63.50; H, 4.10;
N, 2.90.

実施例 4 7

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-

- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -4-フェニル酪酸アミド
 4-フェニル酪酸 (141 mg, 0.86ミリモル) のテトラヒドロフラン (5
 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.15 ml, 1.72ミリモル) およびN,
 N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で30分間攪拌し、反
 5 応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR) -
 1- (4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-3- (4- (トリフルオロメチル) フ
 エニル) -2-プロピルアミン塩酸塩 (200 mg, 0.57ミリモル) および飽和
 重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、
 酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
 10 マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ
 ー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 - 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンか
 ら再結晶させて、表題化合物 (179 mg, 68%)を得た。

mp 150-151°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1645, 1508.

15 Anal. Calcd for C₂₆H₂₅F₄NO₂: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05

Found: C, 67.91; H, 5.35; N, 2.98.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, J = 7.4
 Hz), 2.70-2.94 (2H, m), 3.44 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.30-4.56 (1H, m), 4.92-5.00
 (1H, m), 5.38 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.00-7.60 (13H, m).

20 実施例 4 8

N- ((1RS, 2SR) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((4-
 25 (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -3-フェニルプロパンアミ
 ド
 (1RS, 2SR) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- (4- (トリフ
 ルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) の
 酢酸エチル (20 ml) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (320 ml, 2.
 15ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応
 液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出
 液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を

酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(560mg, 88%)を得た。

mp 144-145°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1636, 1541.

Anal. Calcd for $C_{25}H_{23}F_4NO_2$: C, 67.41; H, 5.20; N, 3.14

5 Found: C, 67.30; H, 5.21; N, 3.38.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30-2.44 (2H, m), 2.58-2.94 (4H, m), 3.29 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.30-4.48 (1H, m), 4.76-7.86 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.98-7.38 (11H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例49

10 4, 4, 4-トリフルオロ-N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2-メチル-2-ブテンアミド

(1R S, 2S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.154g (0.492ミリモル)、

15 4, 4, 4-トリフルオロ-2-メチル-2-ブテン酸 76mg (0.49ミリモル)、
1-ヒドロキシベンゾトリシアゾール水和物 75mg (0.49ミリモル)をアセトニトリル 10mL 中で搅拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 94mg (0.49ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.178g 収率 81%

mp 182-183°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.04 (3H, s), 2.80-2.84 (2H, m), 4.41-4.54 (1H, m), 4.84 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.94 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 6.24-6.26 (1H, m), 7.06 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.42-7.49 (4H, m); IR (KBr) 3297, 1647, 1541, 1514, 1329, 1167, 1119, 1069, 831 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{21}H_{18}F_7NO_2$: C, 56.13; H, 4.04; N, 3.12. Found: C, 56.02; H, 4.04; N, 2.82.

実施例50

2, 3-ジクロロ-N-((1R,S, 2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)ベンズアミド

- (1R,S, 2R,S)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に2, 3-ジクロロベンゾイルクロリド(135mg, 0.64ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。
- 10 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(161mg, 77%)を得た。

mp 187-188°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1647, 1537, 1514.

- 15 Anal. Calcd for C₂₃H₁₇Cl₂F₄N₂O₂: C, 56.81; H, 3.52; N, 2.88
Found: C, 56.82; H, 3.38; N, 2.85.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80-3.10 (3H, m), 4.60-4.80 (1H, m); 5.08 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.96-7.38 (6H, m), 7.40-7.62 (5H, m).

実施例51

- 20 N-[(1R,S, 2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンジル]エチル]-6-ニトロナフタレン-1-カルボキサミド
(1R,S, 2S,R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.178g(0.568ミリモル)、
25 6-ニトロ-1-ナフトエ酸(J. Org. Chem., 54, 3596-602 (1989) 参照)0.12g(0.57ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物87mg(0.57ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.11g(0.57ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希

析し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルへキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0. 256 g 収率 88%

mp 206-207°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.93 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 5 13.8 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 3.1 Hz, 14.1 Hz), 4.67-4.82 (1H, m), 4.93 (1H, t, J = 4.7 Hz), 5.44 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.38-7.42 (3H, m), 7.51-7.61 (6H, m), 7.95-8.09 (3H, m), 8.76 (1H, d, J = 2.2 Hz); IR (KBr) 3297, 1638, 1535, 1346, 1327, 1113, 1069 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₄N₂O₄: C, 63.28; H, 3.93; N, 5.47. Found: C, 63.11; H, 3.80; N, 5.34.

10 実施例 5 2

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルシクロヘキサンカルボキサミド

(1R S, 2S R)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (200 mg, 0. 57 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (1 26 mg, 0. 86 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、20 酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物 (166 mg, 69%) を得た。

mp 203-204°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 3275, 1645, 1512.

Anal. Calcd for C₂₃H₂₅F₄NO₂: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31

25 Found: C, 65.14; H, 5.83; N, 3.50.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00-1.40 (6H, m), 1.50-1.80 (4H, m), 1.80-2.10 (1H, m), 2.72-3.00 (2H, m), 3.73 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.32-4.52 (1H, m), 4.94-5.00 (1H, m), 5.36 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.02-7.16 (2H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30-7.44 (2H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 5 3

N-((1R,S, 2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド

- 5 (1R,S, 2R,S)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン(150mg, 0.42ミリモル)のアセトニトリル(10ml)溶液に3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸(73mg, 0.42ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(119mg, 0.62ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(63.6mg, 0.42ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、
10 表題化合物の高極性異性体(61mg, 31%)を得た。

mp 242-243°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1703, 1649, 1539, 1510.

Anal. Calcd for $C_{26}H_{21}F_4NO_3 \cdot 0.1H_2O$: C, 65.99; H, 4.52; N, 2.96

Found: C, 65.70; H, 4.41; N, 2.83.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20-2.60 (2H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.86-3.98 (1H, m), 4.40-4.62 (1H, m), 4.92-5.02 (1H, m), 6.46-6.60 (1H, m), 6.60-7.00 (1H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.20-7.60 (8H, m), 7.70 (1H, d, J = 6.2 Hz).

また同時に、表題化合物の低極性異性体(74mg, 38%)を得た。

mp 237-238°C

- 25 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1651, 1549, 1513.

Anal. Calcd for $C_{26}H_{21}F_4NO_3$: C, 66.24; H, 4.49; N, 2.97

Found: C, 66.19; H, 4.36; N, 2.90.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.64-2.92 (4H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.36-4.52 (1H, m), 4.83 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.00-7.22 (5H, m), 7.38-7.58

(5H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.0 Hz).

実施例 5 4

4-シアノ-N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサ

5 ミド

1) 4-(メトキシカルボニル)-1-ナフトエ酸

ナフタレン-1, 4-ジカルボン酸 25.90 g (119.8ミリモル) をテトラヒドロフラン 80 ml -N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml 中で攪拌しながら、
 10 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン 18.2 g (120ミリモル) を室温で加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液にヨードメタン 51.0 g (359ミリモル) を室温で加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に希釈し、酢酸エチルで洗浄した。得られた水溶液を濃塩酸で酸性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)、酢酸エチルへキサンより結晶化して、
 15 目的物を得た。

淡褐色結晶 収量 6.309 g 収率 23%

mp 148-150°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 4.02 (3H, s), 7.59-7.68 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.75-8.84 (1H, m),
 20 8.88-8.96 (1H, m); IR (KBr) 3100-2635, 1723, 1701, 1291, 1281, 1256, 1206, 1152, 775 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₁₀O₄: C, 67.82; H, 4.38. Found: C, 67.82; H, 4.28.

2) 4-(アミノカルボニル)-1-ナフトエ酸メチル

4-(メトキシカルボニル)-1-ナフトエ酸 2.553 g (11.09ミリモル)
 25 と N, N-ジメチルホルムアミド 2 滴のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液に、塩化オキザリル 1.93 ml (22.2ミリモル) を室温で滴下し、0.5 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、酸クロリドの粗生成物を液体として得た。15% アンモニア水 1.52 g (22.2ミリモル) と炭酸水素ナトリウム 1.86 g (22.2ミリモル) をテトラヒドロフラン 40 ml 中で冰冷下攪拌しながら、上で得

た液体をテトラヒドロフラン 4.0 m l に溶解したものを滴下し、氷冷下 0.5 時間、さらに室温で 0.5 時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 晶化して、目的物を得た。

淡褐色結晶 収量 2.418 g 収率 95%

mp 182-184°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 4.02 (3H, s), 6.64 (1H, br s), 7.21 (1H, br s), 7.56-7.71 (3H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.34-8.43 (1H, m), 8.83-8.91 (1H, m); IR (KBr) 3374, 3193, 1719, 1647, 1578, 1279, 1250, 1198, 1027, 783 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₁₁NO₃: C, 68.11; H, 4.84; N, 6.11. Found: C, 67.77; H, 5.20; N, 5.79.

3) 4-シアノ-1-ナフトエ酸メチル

4-(アミノカルボニル)-1-ナフトエ酸メチル 1.756 g (7.660 ミリモル) と塩化チオニル 0.68 m l (15.3 ミリモル) をトルエン 3.0 m l 中で 15 80°C にて 30 分間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 6/1)、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

20 白色結晶 収量 1.021 g 収率 63%

mp 109-110°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 4.05 (3H, s), 7.69-7.80 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.28-8.36 (1H, m), 8.86-8.94 (1H, m); IR (KBr) 2332, 1717, 1298, 1256, 766 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₉NO₂: C, 73.92; H, 4.29; N, 6.63. Found: C, 73.93; H, 4.29; N, 6.65.

25 4) 4-シアノ-1-ナフトエ酸

4-シアノナフトエ酸メチル 0.862 g (4.081 ミリモル) のメタノール 2.0 m l -テトラヒドロフラン 2.0 m l 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 8.16 m l (8.16 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機

層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0. 730 g 収率91%

mp 237-238°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.77-7.91 (2H, m), 8.14-8.27 (3H, m), 8.83-8.92 (1H, m); IR (KBr) 3100-2550, 2226, 1698, 1516, 1285, 1264, 1204, 795, 770 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₇NO₂: C, 73.09; H, 3.58; N, 7.10. Found: C, 72.96; H, 3.42; N, 7.07.

5) 4-シアノ-N- [(1 R S, 2 S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.155 g (0.495ミリモル)、4-シアノ-1-ナフトエ酸0.10 g (0.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物76 mg (0.49ミリモル)をアセトニトリル10 ml中で15 搅拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩94 mg (0.49ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルへキサンより結晶化して、目的物を得た。

20 白色結晶 収量0.204 g 収率84%

mp 199-201°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.84-2.98 (1H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 4.85 (1H, t, J = 5.3 Hz), 5.53 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.17-7.26 (2H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 7.52-7.58 (4H, m), 7.64-7.72 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.13-8.22 (2H, m); 25 IR (KBr) 3283, 2228, 1642, 1539, 1512, 1327, 1163, 1125, 1111, 1069, 839 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₀F₄N₂O₂·0.1H₂O: C, 68.04; H, 4.12; N, 5.67. Found: C, 67.86; H, 4.19; N, 5.55.

実施例55

4-フルオロ-N- [(1 R S, 2 S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキ

シ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)ベンズアミド
 (1R S, 2S R)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(ト
 リフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(200mg, 0.57
 ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に4-フルオロベンゾイルクロリド(13
 5 6mg, 0.86ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で1時間攪
 拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出し
 た。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢
 酸エチルヘキサンから再結晶させて、表題化合物(182mg, 73%)を得た。

mp 202-203°C

10 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 3297, 1640, 1607, 1508.

Anal. Calcd for C₂₃H₁₈F₆NO₂: C, 63.45; H, 4.17; N, 3.22

Found: C, 63.30; H, 4.26; N, 3.28.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80-3.06 (2H, m), 3.43 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.50-4.70 (1H,
 15 m), 5.04-5.14 (1H, m), 6.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.20-7.36
 (2H, m), 7.40-7.64 (6H, m).

実施例 5 6

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-
 - (トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-6-(メチルオキシ)-1-
 ナフタレンカルボキサミド

20 6-メトキシ-1-ナフタレンカルボン酸(129mg, 0.64ミリモル)のテ
 トラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.11ml, 1.2
 8ミリモル)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室
 温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液
 に(1R S, 2S R)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(ト
 25 リフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43
 ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水
 (50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食
 塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲル
 カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチ

ルーエキサンから再結晶させて、表題化合物 (148 mg, 69%) を得た。

mp 193-194°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1636, 1512.

Anal. Calcd for C₂₈H₂₃F₄NO₃ · 0.1H₂O: C, 67.36; H, 4.68; N, 2.81

5 Found: C, 67.24; H, 4.71; N, 2.81.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80-3.16 (2H, m), 3.37 (1H, brs), 3.91 (3H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 5.09 (1H, brs), 5.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.98-7.18 (5H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40-7.60 (5H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz).

実施例 5 7

10 N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-キノリンカルボキサミド

4-キノリンカルボン酸 (111 mg, 0.64 ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.11 ml, 1.72 ミリモル) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で 30 分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1R S, 2S R)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ルーエキサンから再結晶させて、表題化合物 (63 mg, 32%) を得た。

mp 227-228°C

25 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1644, 1508, 1331.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₀F₄N₂O₂ · 0.5H₂O: C, 65.41; H, 4.43; N, 5.87

Found: C, 65.31; H, 4.68; N, 5.61.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.76-2.98 (1H, m), 3.00-3.16 (1H, m), 4.72-4.92 (1H, m), 5.05 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.60-6.80 (1H, m), 7.02-7.20 (3H, m), 7.22-7.60

(8H, m), 7.62-7.78 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.82 (1H, brs).

実施例 5 8

3-フルオロ-N- [(1R S, 2S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキ

5 サミド

1) 3-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル

3-ニトロ-1-ナフトエ酸 (J. Org. Chem., 54, 3596-602 (1989) 参照) 3.020 g (13.91ミリモル)、濃硫酸 1m1 のエタノール 50m1 溶液を 1 日間加熱還流した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで希釈、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

黄色結晶 収量 3.137 g 収率 92%

mp 78-79°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.50 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.53 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.71 (1H, ddd, J = 1.0 Hz, 6.8 Hz, 8.2 Hz), 7.83 (1H, ddd, J = 1.3 Hz, 6.7 Hz, 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.96 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.03 (1H, d, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 1717, 1603, 1526, 1453, 1339, 1281, 1240, 1190, 1155, 1140 1024, 795, 766 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₁₁NO₄: C, 63.67; H, 4.52; N, 5.71. Found: C, 63.64; H, 4.44; N, 20 5.64.

2) 3-アミノ-1-ナフトエ酸エチル

3-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル 5.371 g (21.90ミリモル) のエタノール 30m1 溶液を 10% パラジウム/炭素 (50% 含水) 0.5 g を触媒として、原料が消失するまで常温常圧下で水素添加した。触媒を濾過して除いた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 - 3/1)、目的物を得た。

橙色液体 収量 4.681 g 収率 99%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.45 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.89 (2H, br s), 4.46 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.30-7.45 (2H, m), 7.60-7.66

(2H, m), 8.70 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 8.2 Hz); IR (neat) 3465, 3374, 2980, 1705, 1626, 1236, 1202 cm^{-1}

3) 3-フルオロ-1-ナフトエ酸

- 3-アミノ-1-ナフトエ酸エチル 2.318 g (10.77ミリモル)、濃塩酸 5 4 ml を水 30 ml 中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 0.89 g (1.9 ミリモル) の水 2 ml 溶液を滴下し、そのままの温度で 10 分間攪拌した。反応液に氷冷下、60%ヘキサフルオロリン酸水溶液 2.70 ml (18.3 ミリモル) を激しく攪拌しながら加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。生じた沈殿をろ過し、水およびメタノール-ジエチルエーテル (1:4) で洗浄後、乾燥して、ジ 10 アゾニウム塩を褐色粉末として得た。得られたジアゾニウム塩を流動パラフィン 8 ml 中で、170°C にて 0.5 時間加熱した。室温に冷却した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)、3-フルオロ-1-ナ 15 フトエ酸エチルと流動パラフィンの混合物を淡黄色液体として得た。得られた液体のエタノール 30 ml - テトラヒドロフラン 40 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 ml (1.0 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈、希塩酸で酸性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結 20 晶化して、目的物を得た。

淡黄色結晶 収量 0.629 g 収率 31%

mp 185-187°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.58-7.66 (2H, m), 7.94-8.03 (3H, m), 8.82-8.88 (1H, m); IR (KBr) 3150-2550, 1696, 1682, 1296, 1252, 1221, 750 cm^{-1} ; Anal. Calcd for C₁₁H₇FO₂: C, 69.47; H, 3.71. Found: C, 69.57; H, 3.80.

- 4) 3-フルオロ-N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.158 g (0.504 ミリモル)、

3-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.10 g (0.50ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 7.7 mg (0.50ミリモル) をアセトニトリル 1.0 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.50ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

- 5 白色結晶 収量 0.199 g 収率 81%
- mp 223-225°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, J = 11.3 Hz, 10.3 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.9 Hz), 4.64-4.80 (1H, m), 4.91 (1H, t, J = 4.4 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.21-7.60 (10H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 10.0 Hz); IR (KBr) 3277, 1642, 1624, 1537, 1514, 1325, 1231, 1165, 1127, 1069, 831 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₆NO₂: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89. Found: C, 66.66; H, 4.21; N, 2.70.

実施例 5 9.

- 4, 4, 4-トリフルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ブチルアミド
- 20 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.170 g (0.543ミリモル)、4, 4, 4-トリフルオロブタン酸 7.7 mg (0.54ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 8.3 mg (0.54ミリモル) をアセトニトリル 1.0 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.54ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.210 g 収率 88%

mp 178–179°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.15–2.45 (4H, m), 2.74–2.81 (2H, m), 4.33 4.46 (1H, m), 4.88 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.92 (1H, t, J = 3.3 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38–7.47 (4H, m); IR (KBr) 3299, 1655, 1557, 1514, 1329, 1229, 5 1107, 1069, 829 cm⁻¹; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_7\text{NO}_2$: C, 54.93; H, 4.15; N, 3.20. Found: C, 54.96; H, 4.22; N, 2.95..

実施例 6 0

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(メチルオキシ)ベン
10 ズアミド

(1R S, 2S R)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (200mg, 0.57 ミリモル) の酢酸エチル (5ml) 溶液に4-アニソイルクロリド (146mg, 0.86ミリモル) および飽和重曹水 (5ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反
15 応液を水 (50ml) で希釈し、酢酸エチル (50ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (185mg, 7.2%)を得た。

20 mp 192–193°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1624, 1609, 1539, 1507, 1329.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_3$: C, 64.43; H, 4.73; N, 3.13

Found: C, 64.44; H, 4.66; N, 3.09.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.86–3.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.80–3.88 (1H, m), 4.50–4.66 (1H, m), 5.06–5.14 (1H, m), 6.00 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.02–7.14 (2H, m), 7.20–7.30 (2H, m), 7.36–7.60 (6H, m).

実施例 6 1

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-9-オキソ-9H-フルオレ

シ-4-カルボキサミド

- 9-オキソ-9H-フルオレン-4-カルボン酸（144mg, 0.64ミリモル）のテトラヒドロフラン（5ml）溶液に、オキサリルクロリド（0.11ml, 1.72ミリモル）およびN,N-ジメチルホルムアミド（0.01ml）を加えて、
 5 室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル（5ml）溶液に（1RS, 2SR）-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩（150mg, 0.43ミリモル）および飽和重曹水（5ml）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水（50ml）で希釈し、酢酸エチル（50ml×2）で抽出した。抽出液を飽
 10 和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4:1-1:1）で精製
し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（154mg, 69%）を得た。

mp 231-232°C

15 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1725, 1638, 1607.

Anal. Calcd for $C_{30}H_{21}F_4NO_3$: C, 69.36; H, 4.07; N, 2.70

Found: C, 69.13; H, 4.22; N, 2.53.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.78-2.96 (1H, m), 3.49 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.70-4.80
 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.04-7.32 (5H,
 20 m), 7.46-7.66 (8H, m).

実施例6 2

3, 3-ジメチル-N-[（1RS, 2SR）-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]プロピルアミド
 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.168g (0.536ミリモル)、
 25 3, 3-ジメチルブタン酸62mg (0.54ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物82mg (0.54ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.10g (0.54ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチ

ルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 155 g 収率 70 %

5 mp 140-141°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.81 (9H, s), 1.87 (1H, d, J = 12.8 Hz), 1.99 (1H, d, J = 13.0 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.8 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 15.0 Hz), 3.47 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.32-4.56 (1H, m), 4.97 (1H, t, J = 3.1 Hz), 5.31 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.4 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3337, 2963, 1626, 1534, 1510, 1333, 1231, 1159, 1127, 1071, 826 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₂H₂₅F₄N₂: C, 64.22; H, 6.12; N, 3.40. Found: C, 64.03; H, 6.20; N, 3.16.

実施例 6 3

15 N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-トリフォルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-2-ナフトレンカルボキサミド

(1R S, 2S R)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフォルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (200 mg, 0.57 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 2-ナフトイルクロリド (164 mg, 0.86 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (175 mg, 65%) を得た。

mp 174-175°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1640, 1537, 1514.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₁F₄N₂: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.23; H, 4.49; N, 2.92.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.96-3.04 (2H, m), 3.70 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.58-4.76 (1H, m), 5.12-5.20 (1H, m), 6.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.02-7.16 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.40-7.64 (7H, m), 7.80-7.90 (3H, m), 8.04 (1H, s).

実施例 6 4

5 4-(ジフルオロメチル)-N-((1S, 2R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸 (4. 14 g, 22. 2ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に塩化チオニル (3 ml) を加え、60°Cにて終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸メチル (4. 32 g, 97%) を無色油状物として得た。

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1715, 1591.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.75 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.50-7.68 (2H, m), 8.00-8.14 (2H, m), 8.92-9.02 (1H, m).

2) 4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸メチル (4. 23 g, 21. 1ミリモル) のクロロホルム (70 ml) 溶液にN-プロモスクシンイミド (4. 1 g, 23. 2ミリモル) および2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (175 mg, 1. 05ミリモル) を加え30分加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をN, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解させ、酢酸ナトリウム (3. 46 g, 42. 2ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌後、60°Cで終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し4-(アセチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (4. 1 g, 74%)を得た。

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1744, 1717, 1595, 1518.

Anal. Calcd for C₁₅H₁₄O₄: C, 69.76; H, 5.46

Found: C, 69.63; H, 5.54.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.14 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.59 (2H, s), 7.52-7.70 (3H, m), 7.98-8.08 (1H, m), 8.12 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.90-9.00 (1H, m).

- 3) 4-(アセチルオキシ)メチル-1-ナフタレンカルボン酸メチル (3.91 g, 1.5. 1ミリモル) のメタノール (20 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5. 1 ml, 1.5. 1ミリモル) を加え、室温で 5 分攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。
 10 抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1 : 1) で精製し 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (2.78 g, 85%) を得た。

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1715.

15 Anal. Calcd for C₁₃H₁₂O₃: C, 72.21; H, 5.59

Found: C, 71.92; H, 5.49.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.99 (3H, s); 5.16 (2H, s), 7.50-7.68 (3H, m), 8.00-8.16 (2H, m), 8.88-8.96 (1H, m).

- 4) 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (2.0 g, 9.25 ミリモル) のクロロホルム (40 ml) 溶液に二酸化マンガン (4.0 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液から二酸化マンガンをセライトを用いてろ過し、ろ液を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて 4-ホルミル-1-ナフタレンカルボン酸メチル (1.41 g, 85%) を得た。

25 mp 95-96°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1723, 1696.

Anal. Calcd for C₁₃H₁₀O₃: C, 72.89; H, 4.71

Found: C, 72.81; H, 4.87.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.04 (3H, s), 7.60-7.78 (2H, m), 7.98 (1H, d, J = 7.2 Hz),

8.17 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.76-8.82 (1H, m), 9.20-9.28 (1H, m), 10.47 (1H, s).

5) 4-ホルミル-1-ナフタレンカルボン酸メチル (800 mg, 3.73 ミリモル) のトルエン (15 ml) 溶液にジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (750 5 ml, 5.1 ミリモル) を加え室温で終夜攪拌した。反応液に飽和重曹水 (10 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml $\times 2$) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し 4-(ジフルオロメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (522 mg, 59%) を得た。

10 IR $\nu_{max}^{KBr\text{cm}^{-1}}$: 1723.

Anal. Calcd for $C_{13}H_{10}F_2O_2$: C, 66.10; H, 4.27

Found: C, 66.07; H, 4.35.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.03 (3H, s), 7.19 (1H, t, $J = 55.0$ Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.10-8.22 (2H, m), 8.86-8.96 (1H, m).

15 6) 4-(ジフルオロメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (450 mg, 1.91 ミリモル) のメタノール (5 ml) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.9 ml, 3.8 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml $\times 2$) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて 4-(ジフルオロメチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (3 20 44 mg, 81%) を得た。

mp 179-180°C

IR $\nu_{max}^{KBr\text{cm}^{-1}}$: 1701.

Anal. Calcd for $C_{12}H_8F_2O_2$: C, 64.87; H, 3.63

25 Found: C, 64.76; H, 3.55.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.22 (1H, t, $J = 54.8$ Hz), 7.62-7.70 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 9.02-9.18 (1H, m).

7) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(ト

リフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (300 mg, 0.96ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-(ジフルオロメチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (213 mg, 0.96ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (275 mg, 1.44ミリモル) および
5 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (147 mg, 0.96ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (10
0 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を
10 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) で精製し
酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (410 mg, 83%)を得た。

mp 212-213°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640, 1618, 1513.

Anal. Calcd for $C_{28}H_{21}F_6NO_2$: C, 64.99; H, 4.09; N, 2.71

15 Found: C, 64.77; H, 4.36; N, 2.45.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.85 (1H, dd, $J = 14.6, 11.0$ Hz), 3.00-3.16 (2H, m), 4.76-4.92
(1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 6.00 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.82-7.66 (14H, m),
8.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 6 5

20 N-((1S, 2R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-((メチルオキシ)メチル)
-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (1.0 g, 4.
62ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液にヨウ化メチル
25 (1 ml) を加え、更に水素化ナトリウム (222 mg, 5.55ミリモル, 60%
油性) を0°Cにて加え、室温で10分攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、
酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 20:1-10:1) で精製し4-((メチルオキシ)

メチル) -1-ナフタレンカルボン酸メチル (8.98 mg, 8.4%) を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1717.

Anal. Calcd for $C_{14}H_{14}O_3 \cdot 0.1H_2O$: C, 72.46; H, 6.16

Found: C, 72.66; H, 6.09.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.48 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.94 (2H, s), 7.50-7.68 (3H, m), 8.04-8.18 (2H, m), 8.90-8.98 (1H, m).

2) 4-((メチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (7.80 mg, 3.38ミリモル) のメタノール (1.0 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.76 ml, 6.76ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応10 液に1規定塩酸 (1.0 ml) を加え、酢酸エチル ($5.0\text{ ml} \times 2$) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて4-((メチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (6.15 mg, 8.4%)を得た。

mp 133-134°C

15 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1694.

Anal. Calcd for $C_{13}H_{12}O_3$: C, 72.21; H, 5.59

Found: C, 72.10; H, 5.64.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.52 (3H, s), 4.99 (2H, s), 7.56-7.70 (3H, m), 8.10-8.18 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$), 9.10-9.16 (1H, m).

20 3) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (3.00 mg, 0.96ミリモル) のアセトニトリル (3.0 ml) 溶液に4-((メチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (2.07 mg, 0.96ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (2.75 mg, 1.44ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (1.47 mg, 0.96ミリモル) 25 を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (1.00 ml) で希釈し、酢酸エチル ($1.0\text{ ml} \times 2$) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1)

で精製し酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物（340mg, 69%）を得た。

mp 170-171°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1638, 1618, 1607, 1510.

5 Anal. Calcd for $C_{29}H_{25}F_4NO_3$: C, 68.09; H, 4.93; N, 2.74

Found: C, 67.89; H, 5.05; N, 2.45.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82 (1H, dd, $J = 14.6, 11.0$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 14.6, 4.4$ Hz), 3.46 (3H, s), 4.68-4.88 (1H, m), 4.85 (2H, s), 4.92-5.00 (1H, m), 6.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00-7.16 (3H, m), 7.22-7.62 (10H, m), 8.01 (1H,

10 d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 6.6

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-アントラセンカルボキサミド

15 1-アントラセンカルボン酸（143mg, 0.64ミリモル）のテトラヒドロフラン（5m1）溶液に、オキサリルクロリド（0.11m1, 1.72ミリモル）およびN, N-ジメチルホルムアミド（0.01m1）を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル（5m1）溶液に（1R S, 2S R)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメ

20 チル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩（150mg, 0.43ミリモル）および飽和重曹水（5m1）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水（50m1）で希釈し、酢酸エチル（50m1×2）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2:1）で精製し、酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物（147mg, 66%）を得た。

mp 227-228°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1638, 1615, 1514, 1323.

Anal. Calcd for $C_{31}H_{23}F_4NO_2$: C, 71.70; H, 4.50; N, 2.70

Found: C, 71.57; H, 4.41; N, 2.68.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.90 (1H, dd, J = 13.2, 9.8 Hz), 3.54 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.70-4.90 (2H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.06-7.20 (2H, m), 7.28-7.40 (1H, m), 7.40-7.78 (9H, m), 7.81 (1H, s), 7.92-8.06 (2H, m), 8.41 (1H, s).

実施例 6 7

5 N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] -2-メチルナフタレン-1-カルボキサミド

(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール 0.224 g (0.715 ミリモル)、

10 2-メチル-1-ナフトエ酸 0.13 g (0.71 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.71 ミリモル) をアセトニトリル 1.0 mL 中で攪拌しながら 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.71 ミリモル) を加え、70°Cで5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.233 g 収率 6.8%

mp 96-98°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.11 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 11.1 Hz, 14.5 Hz), 2.99-3.08 (2H, m), 4.96-5.14 (2H, m), 5.88 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.02-7.41 (8H, m), 7.46-7.57 (4H, m), 7.68-7.75 (2H, m); IR (KBr) 3241, 3058, 1632, 1510, 1327, 1225, 1163, 1123, 1069, 814 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₃F₄NO₂: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91. Found: C, 69.64; H, 4.72; N, 2.82.

実施例 6 8

25 N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ベンズアミド

(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール 0.166 g (0.530 ミリモル)、安息香酸 6.5 mg (0.53 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和

物 8.1 m g (0. 53 ミリモル) をアセトニトリル 1.0 m l 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.53 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した
5 後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.178 g 収率 81 %

mp 193-194°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.86 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.6 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.1 Hz), 4.56-4.69 (1H, m), 5.06 (1H, t, J = 2.9 Hz), 5.12 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.17-7.26 (3H, m), 7.35-7.53 (7H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3303, 1638, 1534, 1325, 1227, 1167, 1125, 1069, 829, 698 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₁₉F₄NO₂: C, 66.18; H, 4.59; N, 3.36. Found: C, 66.05; H, 4.51; N, 3.44.

実施例 6 9

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメチルフェニルメチル)エチル)-2-フェニルアセトアミド (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (4.50 m g, 1.44 ミリモル) の酢酸エチル (2.0 m l) 溶液にフェニルアセチルクロリド (2.85 m l, 2.15 ミリモル) および飽和重曹水 (2.0 m l) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を
20 水 (1.00 m l) で希釈し、酢酸エチル (1.00 m l × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (5.78 m g, 93%) を得た。

mp 173-174°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1651, 1539, 1514.

Anal. Calcd for C₂₄H₂₁F₄NO₂: C, 66.82; H, 4.91; N, 3.25

Found: C, 66.63; H, 4.78; N, 3.19.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.62 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 3.44 (2H, s), 3.50 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.28-4.42 (1H, m), 4.84-4.92 (1H, m), 5.25 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.90-7.10 (6H, m), 7.24-7.36 (5H, m),

7.45 (2H, d, J = 7.6 Hz).

実施例 7 0

N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル] -2, 2, 2-トリフルオロアセトアミ

ド

(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール 0. 155 g (0. 495 ミリモル) と炭酸水素ナトリウム 83 mg (0. 99 ミリモル) をテトラヒドロフラン 10 mL 中で搅拌しながら無水トリフルオロ酢酸 0. 08 mL (0. 59 ミリモル) を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗净、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 154 g 収率 76 %

mp 162-163°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ. 2.81-2.97 (2H, m), 4.31-4.48 (1H, m), 4.85 5.00 (2H, m), 7.01-7.11 (2H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39-7.47 (4H, m), 7.79-7.92 (1H, m); IR (KBr) 3301, 1701, 1564, 1514, 1327, 1233, 1182, 1128, 1069, 833 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₄F₇NO₂: C, 52.82; H, 3.45; N, 3.42. Found: C, 52.98; H, 3.43; N, 3.25.

実施例 7 1

N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル] -2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニアミド

(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール 0. 153 g (0. 488 ミリモル)、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニアミド 71 mg (0. 49 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリシアゾール水和物 75 mg (0. 49 ミリモル) をアセトニトリル 10 mL 中で搅拌しながら 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 94 mg (0. 49 ミリモル) を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗净、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 90 mg 収率 42%

5 mp 164-166°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.66 (1H, br s), 2.79-2.96 (2H, m), 4.41-4.55 (1H, m), 4.97 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.94 (1H, tt, J = 5.5 Hz, 52.9 Hz), 6.55 (1H, br d, J = 9.2 Hz), 7.10 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 5.8 Hz, 8.6 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3304, 1686, 1329, 1231, 1175, 1113, 1069, 829 cm^{-1}

10 実施例 7 2

$\text{N-}((1\text{RS}, 2\text{SR})-2-(4\text{-フルオロフェニル})-2\text{-ヒドロキシ}-1-(4\text{-}(ト$
 $\text{リフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル)-1, 3\text{-ベンゾジオキソ$
 ノール-5-カルボキサミド

(1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43
 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液にピバロイルクロリド (119 mg, 0.
 64 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液
 を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽
 和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エ
 チル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (160 mg, 81%) を得た。

mp 180-181°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr/cm}^{-1}}$: 1640, 1605, 1507, 1485.

Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 62.47; H, 4.15; N, 3.04

Found: C, 62.43; H, 4.06; N, 3.06.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.06 (2H, m), 3.70 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.50-4.66 (1H,
 m), 5.02-5.10 (1H, m), 5.90-6.10 (1H, m), 6.02 (2H, s), 6.77 (1H, d, J =
 8.8 Hz), 7.00-7.16 (4H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.36-7.58 (4H, m).

実施例 7 3

4-(4-フルオロフェニル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニ

- ル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボキサミド
- 1) 1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン
4-フルオロベンズアルデヒド 17.02 g (137.1ミリモル)、酢酸 11.5 g (192ミリモル)、メチルアミン・塩酸塩 3.70 g (54.9ミリモル)、酢酸ナトリウム 4.50 g (54.9ミリモル)、ニトロエタン 41.2 g (54.9ミリモル) の混合物を 100°C で 1.5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
- 10 黄色結晶 収量 18.40 g 収率 74%
mp 59-61°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.45 (3H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz), 8.06 (1H, s); IR (KBr) 1514, 1318, 1225, 982, 847 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₉H₈FNO₂: C, 59.67; H, 4.45; N, 7.73. Found: C, 59.51; H, 4.39; N, 7.80.
- 15 2) 4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボン酸エチル
イソブチリル酢酸エチル 20.06 g (126.8ミリモル) と 1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン 23.0 g (127ミリモル) のエタノール 100 ml 溶液にピペリジン 12.5 ml (127ミリモル) を室温で加え、室温で一晩、80°C で 1 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残留物に水 50 ml と濃塩酸 30 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで 2 回抽出し、集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル=20/1)、目的物を得た。
- 20 25 淡黄色固体 収量 5.958 g 収率 16%
冷メタノールより再結晶して、白色結晶を得た。
mp 27-28°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30 (6H, d, J = 7.4 Hz), 2.18 (3H, s), 3.65-3.79 (1H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.04 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz); IR (neat) 2974,

1707, 1578, 1510, 1221, 1149, 1059 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₉FO₃: C, 70.33; H, 6.60. Found: C, 70.36; H, 6.53.

3) 4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボン酸

5 4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボン酸エチル 1.500 g (5.167ミリモル) と水酸化ナトリウム 1.65 g (41.3ミリモル) をメタノール 15 ml 一水 5 ml 中で、70°Cにて8時間攪拌した。反応液を水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残10 留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.958 g 収率 71%

mp 176-177°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.28 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.17 (3H, s), 3.71-3.84 (1H, m), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3050-2500, 1680, 1512, 1225, 1074, 845 cm⁻¹; Anal. Calcd.

15 for C₁₆H₁₆FO₃: C, 68.69; H, 5.76. Found: C, 68.57; H, 5.84.

4) 4-(4-フルオロフェニル)-N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボキサミド

20 (1R S, 2S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.211 g (0.673ミリモル)、4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボン酸 0.18 g (0.67ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.10 g (0.67ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-Eチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.13 g (0.25ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.288 g 収率 77%

mp 134–136°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.19 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.25 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.09 (3H, s), 2.38 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 14.9 Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 4.3$ Hz, 14.3 Hz), 3.51–3.65 (1H, m), 3.76 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.40–4.53 (1H, m), 4.80 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.90–7.13 (7H, m), 7.23–7.30 (3H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); IR (KBr) 3347, 2973, 2634, 1620, 1605, 1512, 1329, 1223, 1163, 1125, 1069, 839 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 66.78; H, 5.06; N, 2.51. Found: C, 66.43; H, 5.20; N, 2.41.

実施例 7 4

10 N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル) [1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

3-ビフェニルカルボン酸 (127 mg, 0.64 ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.11 ml, 1.72 ミリモル) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で 30 分間 15攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1R S, 2S R)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、20無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (147 mg, 69%)を得た。

mp 165–166°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1641, 1539, 1510.

25 Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 70.58; H, 4.70; N, 2.84

Found: C, 70.32; H, 4.80; N, 2.67.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90–3.02 (1H, m), 2.99 (1H, s), 3.64 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.50–4.70 (1H, m), 5.08–5.18 (1H, m), 6.14 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.02–7.18 (2H, m), 7.24–7.34 (2H, m), 7.38–7.58 (11H, m), 7.70–7.76 (2H, m).

実施例 7 5

- 4-(ジメチルアミノ)-N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル-1-ナフタレンカルボキサミド
- 5 (1R S, 2R S)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン (150 mg, 0.42ミリモル) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に4-ジメチルアミノナフタレンカルボン酸 (89 mg, 0.42ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (119 mg, 0.62ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (63.6 mg, 0.42ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (14.9 mg, 70%)を得た。

mp 169-170°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1634, 1578, 1510.Anal. Calcd for $C_{29}H_{26}F_4N_2O_2$: C, 68.23; H, 5.13; N, 5.49

Found: C, 68.09; H, 5.11; N, 5.32.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.88 (6H, s), 2.76-3.14 (2H, m), 3.71 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.66-4.84 (2H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.90 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.02-7.18 (3H, m), 7.30-7.60 (8H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 7 6

- 25 3-クロロ-N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 3-クロロ-1-ナフトエ酸エチル

3-アミノ-1-ナフトエ酸エチル 2.317 g (10.76ミリモル) を濃塩酸

3.0 m l 中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 0.89 g (12.9 ミリモル) の水 2 m l 溶液を滴下し、そのままの温度で 0.5 時間攪拌した。反応液に氷冷下、塩化第一銅 0.53 g (5.38 ミリモル) の濃塩酸 4 m l 溶液を氷冷下加え、100°C で 0.5 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応液を水で希釈し、
5 酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 1.058 g 収率 42%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.1 Hz),
10 7.51-7.65 (2H, m), 7.80 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 7.2 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.87 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 7.4 Hz); IR (KBr)
1717, 1279, 1240, 1188, 1142 cm⁻¹

2) 3-クロロ-1-ナフトエ酸

3-クロロ-1-ナフトエ酸エチル 1.056 g (4.500 ミリモル) のメタノール 1.0 m l - テトラヒドロフラン 1.0 m l 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 9.00 m l (9.00 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

20 白色結晶 収量 0.769 g 収率 83%

mp 217-218°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.59-7.72 (2H, m), 7.97-8.07 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.81-8.86 (1H, m); IR (KBr) 3100-2600, 1699, 1285, 1254, 1196, 883, 793, 745 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₁H₇ClO₂: C, 63.94; H, 3.41. Found: C, 64.00; H, 3.44.

25 3) 3-クロロ-N-[(1R,S, 2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1R,S, 2S,R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.153 g (0.488 ミリモル)、

3-クロロ-1-ナフトエ酸 0. 10 g (0. 49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 75 mg (0. 49ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 94 mg (0. 49ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 210 g 収率 8.6 %

mp 220-221°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.91 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 13.5 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 13.2 Hz), 4.62-4.77 (1H, m), 4.89 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.50 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.04-7.13 (3H, m), 7.22-7.34 (2H, m), 7.38-7.59 (7H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.10 (1H, d, J = 10.0 Hz); IR (KBr) 3285, 1642, 1541, 1514, 1325, 1163, 1119, 1069, 837 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀ClF₄N₂O₂: C, 64.61; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.82; H, 4.17; N, 2.74.

実施例 77

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミド

2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボン酸 (106 mg, 0. 64ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0. 11 ml, 1. 72ミリモル) および N, N-ジメチルホルムアミド (0. 01 ml) を加えて、室温で 30 分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1R S, 2S R)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0. 43ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (5.0 ml) で希釈し、酢酸エチル (5.0 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (160 mg, 81%) を得了。

mp 121-122°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1780, 1644, 1537.

Anal. Calcd for $C_{25}H_{21}F_4NO_3$: C, 65.36; H, 4.61; N, 3.05

Found: C, 65.41; H, 4.38; N, 2.76.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.76-3.00 (2H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 4.12 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.48-4.76 (4H, m), 5.08 (1H, s), 6.90-7.16 (2H, m), 7.20-7.52 (6H, m), 7.60 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

実施例 7 8

2-プロモ-N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)アセトアミド
 10 (1R S, 2R S)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン (2.0 g, 5.54 ミリモル) の酢酸エチル (50 ml) 溶液にプロモアセチルプロミド (723 ml, 8.30 ミリモル) および飽和重曹水 (50 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液
 15 を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (2.0 g, 83%) を得た。

20 mp 151-152°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1659, 1647, 1547.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{16}BrF_4NO_2$: C, 49.79; H, 3.71; N, 3.23

Found: C, 49.80; H, 3.41; N, 3.03.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.72-2.96 (3H, m), 3.74 (2H, dd, $J = 18.4, 13.6$ Hz), 4.38-4.52 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m), 6.53 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.02-7.18 (2H, m), 7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.32-7.50 (2H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 7 9

4-ブチル-N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)ベンズアミド

4-n-ブチル安息香酸（153mg, 0.86ミリモル）のテトラヒドロフラン（5ml）溶液に、オキサリルクロリド（0.15ml, 1.72ミリモル）およびN, N-ジメチルホルムアミド（0.01ml）を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル（5ml）溶液に（1RS, 2S
5 R)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩（200mg, 0.57ミリモル）および飽和重曹水（5ml）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水（50ml）で希釈し、酢酸エチル（50ml×2）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ
10 フィー（ヘキサン：酢酸エチル=4:1-1:1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（172mg, 64%）を得た。

mp 171-172°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1638, 1609, 1537, 1512.

Anal. Calcd for C₂₂H₂₇F₄NO₂: C, 68.49; H, 5.75; N, 2.96

15 Found: C, 68.46; H, 5.89; N, 2.94.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.22-1.44 (2H, m), 1.48-1.70 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.80-3.06 (2H, m), 3.84 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.50-4.70 (1H, m), 5.08 (1H, s), 6.12 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00-7.36 (6H, m), 7.38-7.58 (6H, m).

20 実施例 8 O

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-8-キノリンカルボキサミド
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール（450mg, 1.44ミリモル）のアセトニトリル（30ml）溶液に8-キノリンカルボン酸（249mg, 1.44ミリモル）および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩（413mg, 2.15ミリモル）および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリゾール（220mg, 1.44ミリモル）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液

を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(162mg, 24%)を得た。

mp 83-84°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1644, 1574, 1549.

Anal. Calcd for $C_{26}H_{20}F_4N_2O_2 \cdot 1.0H_2O$: C, 64.19; H, 4.56; N, 5.76

Found: C, 64.07; H, 4.39; N, 5.61.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.99 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.70-4.90 (1H, m), 5.12-5.20 (1H, m), 6.96-7.08 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.36-7.54 (5H, m), 7.67 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 8.28 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 8.71 (1H, dd, $J = 4.0, 1.8$ Hz), 8.79 (1H, dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz), 11.49 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

15 実施例8 1

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

20 (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(200mg, 0.57ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(179mg, 0.86ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(171mg, 62%)を得た。

mp 228-229°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3285, 1641, 1329.

Anal. Calcd for $C_{24}H_{18}F_7NO_2$: C, 59.39; H, 3.74; N, 2.89

Found: C, 59.30; H, 3.74; N, 3.04.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.90-3.08 (3H, m), 4.56-4.70 (1H, m), 5.04-5.14 (1H, m),
6.06-6.20 (1H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.20-7.34 (2H, m), 7.36-7.56 (4H, m),
5 7.60-7.70 (4H, m).

実施例 8 2

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-
- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル)-2-(1-ナフタレニル) ア
セトアミド

10 1-ナフタレン酢酸 (160 mg, 0.86ミリモル) のテトラヒドロフラン (5
m l) 溶液に、オキサリルクロリド (0.15 m l, 1.72ミリモル) およびN,
N-ジメチルホルムアミド (0.01 m l) を加えて、室温で30分間攪拌し、反
応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 m l) 溶液に (1R S, 2S R)-
1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル) フ
15 エニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (200 mg, 0.57ミリモル) および飽和
重曹水 (5 m l) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水 (50 m l) で希釈
し、酢酸エチル (50 m l × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水
硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 - 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサ
20 ンから再結晶させて、表題化合物 (175 mg, 64%)を得た。

mp 186-187°C

IR ν . max^{KBr}cm⁻¹: 3285, 1657, 1539, 1512, 1120.

Anal. Calcd for $C_{28}H_{23}F_4NO_2$: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

Found: C, 69.62; H, 4.68; N, 2.85.

25 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.40 (1H, dd, J = 14.2, 10.4 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 14.2,
4.0 Hz); 3.28 (2H, d, J = 3.6 Hz), 3.90 (2H, d, J = 2.2 Hz), 4.24-4.40 (1H,
m), 4.70-4.84 (1H, m), 5.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.0 Hz),
6.88-7.00 (2H, m), 7.04-7.20 (3H, m), 7.20-7.34 (2H, m), 7.36-7.60 (3H, m),
7.70-7.94 (3H, m).

実施例 8 3

2-(エチルオキシ)-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

- 5 2-(エチルオキシ)-N-((2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド(400mg, 0.79ミリモル)のメタノール(30ml)溶液に塩化マンガン(I I)(198mg, 1.57ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(30mg, 0.79ミリモル)を加え、
10 1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸(30ml)に注ぎ、酢酸エチル(50ml × 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、2-(エチルオキシ)-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミドを得た。再結晶後の母液を減圧留去し、得られた粗結晶をヘキサン:酢酸エチル=10:1の混合溶媒で洗浄して、表題化合物(37.2mg, 9%)を得た。

mp 157-158°C

20 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1622, 1510, 1300, 1236.

Anal. Calcd for C₂₉H₂₅F₄N₃O₃: C, 68.09; H, 4.93; N, 2.74

Found: C, 67.96; H, 4.86; N, 2.82.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.38 (3H, t, 7.0 Hz), 2.62-3.10 (2H, m), 3.28 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.06-4.30 (2H, m), 4.88-5.04 (1H, m), 5.10-5.22 (1H, m), 6.03 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.20-7.60 (9H, m), 7.77 (2H, dd, J = 20.0, 8.2 Hz).

実施例 8 4

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-9-アントラセンカルボキ

サミド

- 9-アントラセンカルボン酸（143 mg, 0. 64ミリモル）のテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に、オキサリルクロリド（0. 11 ml, 1. 72ミリモル）およびN, N-ジメチルホルムアミド（0. 01 ml）を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル（5 ml）溶液に（1 RS, 2 SR) -1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩（150 mg, 0. 43ミリモル）および飽和重曹水（5 ml）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水（50 ml）で希釈し、酢酸エチル（50 ml × 2）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2:1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（136 mg, 61%）を得た。

mp 251-252°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1655, 1514, 1335, 1161, 1111.

Anal. Calcd for C₃₁H₂₃F₄NO₂: C, 71.95; H, 4.48; N, 2.71

Found: C, 71.81; H, 4.55; N, 2.74.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.82 (1H, dd, J = 14.2, 11.8 Hz), 3.59 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.16-5.32 (1H, m), 6.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.96-7.10 (1H, m), 7.10-7.30 (3H, m), 7.30-7.46 (2H, m), 7.54-7.76 (6H, m), 7.84-8.00 (2H, m), 8.42 (1H, s).

実施例 8 5

N-((1 RS, 2 SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-9-オキソ-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

9-オキソ-9H-フルオレン-1-カルボン酸（144 mg, 0. 64ミリモル）のテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に、オキサリルクロリド（0. 11 ml, 1. 72ミリモル）およびN, N-ジメチルホルムアミド（0. 01 ml）を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル（5 ml）溶液に（1 RS, 2 SR) -1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-

(トリフルオロメチル) フェニル) -2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エ

5 チルーエキサンから再結晶させて、表題化合物 (137 mg, 61%) を得た。

mp 185–186°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1698, 1607, 1574.

Anal. Calcd for C₃₀H₂₁F₄NO₃ · 0.1H₂O: C, 69.12; H, 4.10; N, 2.69

Found: C, 68.98; H, 3.91; N, 2.63.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90–3.12 (2H, m), 3.85 (1H, s), 4.64–4.80 (1H, m), 5.20 (1H, s), 7.00–7.16 (2H, m), 7.20–7.70 (12H, m), 8.12 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 10.16 (1H, d, J = 7.6 Hz).

実施例 8 6

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-15 - (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンズアミド

(1R S, 2S R)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (117 ml, 0.64 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル–エキサンから再結晶させて、表題化合物 (73 mg, 31%) を得た。

25 mp 150–151°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1651, 1620, 1543, 1512.

Anal. Calcd for C₂₅H₁₇F₁₀NO₂: C, 54.26; H, 3.10; N, 2.53

Found: C, 54.12; H, 2.95; N, 2.38.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80–3.04 (3H, m), 4.60–4.78 (1H, m), 5.13 (1H, s), 6.24

(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.02–7.20 (2H, m), 7.20–7.32 (2H, m), 7.40–7.56 (4H, m), 7.90–8.02 (3H, m).

実施例 8 7

8-ブロモ-N- [(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-5-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド

8-ブロモ-1-ナフタレンカルボン酸 (161 mg, 0.64 ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.11 ml, 1.72 ミリモル) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で 30 分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1R S, 2S R)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (5 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 – 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (67 mg, 29%) を得た。

mp 191–192°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Br cm}^{-1}}$: 1653, 1634, 1510.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{20}BrF_4NO_2 \cdot 0.2H_2O$: C, 58.97; H, 3.74; N, 2.55

Found: C, 58.73; H, 3.44; N, 2.49.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80–3.02 (2H, m), 4.78 (1H, brs), 5.02–5.20 (1H, m), 5.60–5.80 (1H, m), 7.04–7.20 (2H, m), 7.22–7.44 (5H, m), 7.44–7.70 (4H, m), 7.74–7.96 (3H, m).

実施例 8 8

4-(4-フルオロベンゾイル)-N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンゼンカルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフ

ルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.224g(0.715ミリモル)、4-(4-フルオロベンゾイル)安息香酸0.17g(0.71ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11g(0.71ミリモル)をアセトニトリル10mL中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.14g(0.71ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.321g 収率83%

mp 156-157°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.83-3.06 (2H, m), 4.60-4.71 (1H, m), 4.91 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.08 (1H, t, J = 3.1 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.14-7.31 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.50 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.77 (4H, s), 7.83 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 3536, 3303, 1644, 1601, 1541, 1507, 1329, 1281, 1225, 1161, 1111, 1069, 864, 849 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₂F₅N₂O₃·0.2H₂O: C, 66.35; H, 4.16; N, 2.58. Found: C, 66.14; H, 4.06; N, 2.57.

実施例89

4-[(Z) -2- (4-クロロフェニル) エテニル] -N- [(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ベンゼンカルボキサミド
(1R S, 2S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール0.245g(0.782ミリモル)、(Z) -4-[2-(4-クロロフェニル) エテニル] 安息香酸0.20g(0.78ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.12g(0.78ミリモル)をアセトニトリル10mL中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.15g(0.78ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0. 378 g 収率87%

mp 193–194°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.77–3.03 (2H, m), 4.56–4.69 (1H, m), 4.82 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.05 (1H, t, J = 2.8 Hz), 6.61 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.14–7.30 (8H, m), 7.42–7.56 (6H, m); IR (KBr) 3260, 1642, 1512, 1325, 1165, 1115, 1067, 872, 826 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₂₄C1F₄NO₂: C, 67.21; H, 4.37; N, 2.53. Found: C, 67.00; H, 4.42; N, 2.48.

実施例90

4-(4-クロロフェノキシ)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンゼンカルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.235 g (0.750ミリモル)、4-(4-クロロフェノキシ)安息香酸0.19 g (0.75ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11 g (0.75ミリモル)をアセトニトリル10mL中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.14 g (0.75ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルへキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.353 g 収率87%

mp 188–189°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.77–3.03 (2H, m), 4.56–4.69 (1H, m), 4.75 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.06 (1H, t, J = 3.1 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.97 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.33 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.43–7.51 (4H, m), 7.64 (2H, d, J = 9.2 Hz); IR (KBr) 3291, 1636, 1512, 1487, 1329, 1256, 1121, 1069, 837, 828 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₂C1F₄NO₃: C, 64.04; H, 4.08; N, 2.58. Found: C, 63.86; H, 4.06; N, 2.55.

実施例91

4-(4-フルオロフェニル)-N-[(1R,S, 2S,R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5-[(メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボキサミド

1) 4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-フェニルフラン-3-カルボン酸

5 エチル

ベンゾイル酢酸エチル 12. 43 g (64. 67ミリモル) と 1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン 11. 7 g (64. 7ミリモル) のエタノール 60 ml 溶液にピペリジン 6. 40 ml (64. 7ミリモル) を室温で加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水 50 ml と濃塩酸 15 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで 2 回抽出し、集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1)、目的物を得た。

淡黄色固体 収量 7. 860 g 収率 38%

メタノールより再結晶して、白色粉末を得た。

15 mp 78-79°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.30 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.19-7.48 (5H, m), 7.82 (2H, dd, J = 1.9 Hz, 7.7 Hz); IR (KBr) 1716, 1510, 1323, 1223, 1105 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₀H₁₇FO₃: C, 74.06; H, 5.28. Found: C, 73.82; H, 5.35.

2) 5-[(アセトキシ) メチル]-4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルフ

20 ラン-3-カルボン酸エチル

4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル 19. 06 g (58. 76ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド 10. 5 g (58. 8ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 50 mg の四塩化炭素 50 ml 溶液を 0. 5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、5-(ブロモメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。得られた液体を N, N-ジメチルホルムアミド 40 ml に溶かし、酢酸ナトリウム 9. 64 g (118ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出

した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。

淡黄色固体 収量17.24g 収率77%

5 ジイソプロピルエーテルより再結晶して、淡褐色粉末を得た。

mp 114-116°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.10 (3H, s), 4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.01 (2H, s), 7.11 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.33 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.42-7.51 (3H, m), 7.81-7.87 (2H, m); IR (KBr) 1740, 1717, 1508, 1242, 1223, 1130, 1024, 849, 700 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₂H₁₉FO₅: C, 69.10; H, 5.01. Found: C, 69.08; H, 5.07.

3.) 4-(4-フルオロフェニル)-5-[（メトキシ）メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル

5-[（アセトキシ）メチル]-4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル 4.020g (10.51ミリモル) と 10% 塩化水素のメタノール溶液 50mL の混合物を、室温で 2.5 日間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量2.130g 収率57%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.37 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.33 (2H, s), 7.10 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz), 7.40-7.49 (3H, m), 7.81-7.89 (2H, m); IR (neat) 1717, 1508, 1223, 1109, 1096 cm⁻¹.

4.) 4-(4-フルオロフェニル)-5-[（メトキシ）メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル

25 4-(4-フルオロフェニル)-5-[（メトキシ）メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル 1.535g (4.332ミリモル) と 2N 水酸化ナトリウム水溶液 4.33mL (8.66ミリモル) をメタノール 20mL 中で、70°C にて 8 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去

した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡褐色結晶 収量1.006g 収率71%

mp 175-176°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 3.36 (3H, s), 4.31 (2H, s), 7.08 (2H, t, J =8.8 Hz), 7.35 (2H, dd, J =5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.41-7.44 (3H, m), 7.78-7.85 (2H, m); IR (KBr) 3055-2555, 1686, 1508, 1225, 1100, 851 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FO}_4$: C, 69.93; H, 4.63. Found: C, 69.76; H, 4.71.

5) 4-(4-フルオロフェニル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-
10 5-[(メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボキサミド
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.228g (0.728ミリモル)、
4-(4-フルオロフェニル)-5-[(メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-
カルボン酸0.24g (0.73ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
15 水和物0.11g (0.73ミリモル)をアセトニトリル10mL中で搅拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.14g (0.73ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.341g 収率75%

mp 204-206°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.48 (1H, d, J =4.0 Hz), 2.51-2.70 (2H, m), 3.43 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.51-4.64 (1H, m), 4.75 (1H, t, J =3.7 Hz), 5.61 (1H, d, J =8.4 Hz), 6.90-7.00 (4H, m), 7.09 (2H, t, J =8.6 Hz), 7.19 (2H, dd, J =5.2 Hz, 8.6 Hz), 7.30-7.42 (7H, m), 7.56-7.61 (2H, m); IR (KBr) 3301, 1636, 1512, 1329, 1223, 1163, 1123, 1094, 1069, 839 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{NO}_4$: C, 67.63; H, 4.54; N, 2.25. Found: C, 67.46; H, 4.71; N, 2.25.

実施例92

4-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-N-[(1R,S,2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンゼンカルボキサミド

(1R,S,2S,R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.219g(0.699ミリモル)、4-[2-(4-クロロフェニル)エチル]安息香酸0.18g(0.70ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11g(0.70ミリモル)をアセトニトリル10mL中で搅拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.13g(0.70ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.345g 収率89%

mp 211-212°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.56-3.06 (6H, m), 4.53-4.66 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.1 Hz), 5.32 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.01-7.27 (9H, m), 7.36-7.54 (6H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.2 Hz); IR (KBr) 3287, 1638, 1541, 1512, 1325, 1229, 1163, 1115, 1067, 837 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₂₆ClF₄NO₂: C, 66.97; H, 4.71; N, 2.52. Found: C, 66.65; H, 4.62; N, 2.51.

実施例93

4-[cis-3-(4-クロロフェニル)オキシラン-2-イル]-N-[(1R,S,2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンゼンカルボキサミド

(1R,S,2S,R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.264g(0.843ミリモル)、cis-3-(4-クロロフェニル)オキシラン-2-イル]安息香酸0.23g(0.84ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.13g(0.84ミリモル)をアセトニトリル10mL中で搅拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.16g(0.84ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム

水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量0. 288 g 収率60%

mp 162-166°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.91 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 3.5 Hz, 10.5 Hz), 4.36 (2H, s), 4.46-4.63 (1H, m), 5.05 (1H, t, J = 3.1 Hz), 6.03-6.08 (1H, m), 7.02-7.23 (10H, m), 7.36-7.43 (4H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3289, 1642, 1541, 1510, 1325, 1229, 1163, 1111, 1067, 1019, 828 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₂₄ClF₄NO₃: C, 65.32; H, 4.24; N, 2.46. Found: C, 65.21; H, 4.01; N, 2.44.

10 実施例94

N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-(2-フェニル-1, 3-ジチオラン-2-イル)ベンゼンカルボキサミド
(1R S, 2S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0. 218 g (0. 696 ミリモル)、4-(2-フェニル-1, 3-ジチオラン-2-イル)安息香酸0. 21 g (0. 70 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0. 11 g (0. 70 ミリモル)をアセトニトリル10mL中で搅拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0. 13 g (0. 70 ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色アモルファス粉末 収量0. 363 g 収率87%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.82-2.99 (2H, m), 3.32-3.51 (4H, m), 3.56 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.54-4.68 (1H, m), 5.06 (1H, t, J = 3.1 Hz), 6.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.22-7.35 (6H, m), 7.38-7.57 (7H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3241, 1640, 1624, 1541, 1510, 1325, 1223, 1161, 1119, 1067, 829 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₂H₂₇F₄NO₂S₂: C, 64.31; H, 4.55; N, 2.34. Found: C, 64.20; H, 4.44; N, 2.60.

実施例 95

5 - (4-フルオロフェニル) -N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] -2-メチルフラン-3-カルボキサミド

- 5 1) 5 - (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フランカルボン酸メチル
 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン 4.2 g (290ミリモル) のトルエン 250 ml 溶液に室温でアセト酢酸メチル 33.7 g (290ミリモル) を加え、引き続き 2-クロロ-4' -フルオロアセトフェノン 50.08 g (290.2ミリモル) を加え、室温で 1 時間搅拌した。得られたトルエン溶液を
 10 水で 3 回洗浄し後、p-トルエンスルホン酸一水和物 5 g を加え、ディーン-スタークトラップを取り付けた反応容器中で脱水条件で 1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 20/1 - 9/1)、冷メタノールより結晶化して、目的物を得た。
- 15 黄色結晶 収量 31.26 g 収率 46 %
 mp 96-97°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.64 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (KBr)
 1705, 1501, 1449, 1233, 1105, 1044, 843, 829, 779 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₁₁F₃O₃: C, 66.66; H, 4.73. Found: C, 66.63; H, 4.56.
- 20 2) 5 - (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フランカルボン酸
 5 - (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フランカルボン酸メチル 1.5.36 g (65.58ミリモル) と水酸化ナトリウム 5.25 g (131ミリモル) をメタノール 100 ml - 水 50 ml 中で、室温にて一晩搅拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 3 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル - ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
- 25 淡黄色結晶 収量 13.42 g 収率 93 %
 mp 217-218°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.65 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.07 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.60 (2H, dd, J = 5.0 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3100-2500,

1694, 1505, 1474, 1233, 774 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₉FO₃: C, 65.46; H, 4.12. Found: C, 65.50; H, 4.15.

- 3) 5-(4-フルオロフェニル)-N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5-2-メチルフラン-3-カルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.219g(0.699ミリモル)、5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フランカルボン酸0.15g(0.70ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11g(0.70ミリモル)をアセトニトリル10ml中で搅拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.13g(0.70ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

15 白色粉末 収量0.273g 収率76%

mp 179-181°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.52 (3H, s), 2.76-2.99 (2H, m), 3.73 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.51-4.66 (1H, m), 5.08 (1H, t, J = 3.3 Hz), 5.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.35 (1H, s), 7.03-7.15 (4H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz), 7.49-7.58 (4H, m); IR (KBr) 3266, 1640, 20 1510, 1501, 1327, 1233, 1165, 1123, 1069, 837 cm⁻¹

実施例96

4-[(Z) -2-(2-クロロフェニル)エテニル]-N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンゼンカルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.208g(0.664ミリモル)、(Z)-4-[2-(2-クロロフェニル)エテニル]安息香酸0.17g(0.66ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.10g(0.66ミリモル)をアセトニトリル10ml中で搅拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルア

ミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.13g(0.66ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 白色粉末 収量0.312g 収率85%

mp 153-154°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.81-2.97 (2H, m), 3.60 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.51-4.64 (1H, m), 5.06 (1H, s), 6.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.68 (1H, d, J = 12.2 Hz), 6.78 (1H, d, J = 12.4 Hz), 6.99-7.26 (9H, m), 7.36-7.50 (7H, m); IR (KBr) 3291, 1638, 1539, 1514, 1325, 1231, 1165, 1119, 1069 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₂₄ClF₄NO₂: C, 67.21; H, 4.37; N, 2.53. Found: C, 66.90; H, 4.01; N, 2.39.

実施例97
N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2-[(フェニルチオ)メチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 2-メチル-1-ナフトエ酸メチル

2-メチル-1-ナフトエ酸7.579g(40.70ミリモル)とN, N-ジメチルホルムアミド3滴のテトラヒドロフラン40m1溶液に、塩化オキザリル7.10m1(81.4ミリモル)を室温で滴下し、0.5時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、酸クロリドの粗生成物を液体として得た。メタノール2.47m1(61.1ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0.50g(4.07ミリモル)、トリエチルアミン8.51m1(61.1ミリモル)のアセトニトリル50m1溶液に、氷冷下、上で得た液体をアセトニトリル20m1に溶解したものを滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。

25 集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量7.866g 収率97%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.51 (3H, s), 4.04 (3H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.4

Hz), 7.41-7.55 (2H, m), 7.77-7.83 (3H, m); IR (neat) 1728, 1435, 1281, 1244, 1219, 1138, 1051, 814 cm⁻¹

2) 2-[(フェニルチオ) メチル] -1-ナフトエ酸メチル

2-メチル-1-ナフトエ酸メチル 1. 277 g (6. 377ミリモル)、N-プロモスクシンイミド 1. 14 g (6. 38ミリモル)、2, 2' -アゾビス(イソブチロニトリル) 1.0 mg の四塩化炭素 10 ml 溶液を 0. 5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、2-プロモメチル-1-ナフトエ酸メチルの粗生成物を淡黄色液体として得た。得られた液体をチオフェノール 0. 84 g (7. 65ミリモル)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン 1. 14 ml (7. 65ミリモル)とともにアセトニトリル 20 ml 中で室温にて一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=20/1-9/1)、目的物を得た。

15 黄色液体 収量 1. 606 g 収率 82%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.99 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.14-7.35 (5H, m), 7.40-7.56 (3H, m), 7.79-7.88 (3H, m); IR (neat) 1723, 1437, 1287, 1252, 1233, 1209, 1140, 1036, 747 cm⁻¹

3) 2-[(フェニルチオ) メチル] -1-ナフトエ酸

20 2-[(フェニルチオ) メチル] -1-ナフトエ酸メチル 1. 477 g (4. 789ミリモル) と水酸化ナトリウム 2. 50 g (6. 2. 5ミリモル) をメタノール 30 ml 一テトラヒドロフラン 20 ml 中で、6時間加熱還流した。反応液を濃縮した後、水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡黄色結晶 収量 0. 880 g 収率 62%

mp 100-101°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 4.47 (2H, s), 7.16-7.58 (8H, m), 7.81-7.87 (2H, m), 8.13-8.18 (1H, m); IR (KBr) 3100-2600, 1680, 1283, 1262,

756, 733 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₄O₂S: C, 73.44; H, 4.79. Found: C, 73.17; H, 4.81.

4) N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2-[フェニルチオ]メチル

5 ナフタレン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.260g(0.830ミリモル)、2-[フェニルチオ]メチル]-1-ナフトエ酸0.24g(0.83ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.13g(0.83ミリモル)をアセ

10 トニトリル10mI中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.16g(0.83ミリモル)を加え、80°Cで一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、

15 酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量0.337g 収率69%

mp 102-104°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.65-2.91 (2H, m), 3.05 (1H, d, J = 4.0 Hz), 3.97-4.17 (1H, m), 4.35 (1H, br s), 4.92-5.04 (1H, m), 5.14 (1H, s), 6.21 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.70 (1H, br s), 7.03-7.55 (16H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.6 Hz); IR (KBr) 3212, 3056, 1628, 1512, 1329, 1227, 1165, 1117, 1069, 762 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₄H₂₇F₄NO₂S: C, 69.26; H, 4.62; N, 2.38. Found: C, 69.45; H, 4.93; N, 2.22.

実施例98

N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.172g(0.549ミリモル)、1-メチルインドール-3-カルボン酸0.10g(0.55ミリモル)、1-ヒドロ

キシベンゾトリアゾール水和物 8.4 mg (0. 55ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0. 11 g (0. 55ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 - 1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 183 g 収率 71%

mp 129-131°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.91 (1H, dd, J = 9.5 Hz, 13.9 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 14.8 Hz), 3.76 (3H, s), 4.58-4.71 (1H, m), 4.73 (1H, br s), 5.10 (1H, br s), 5.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.11-7.19 (1H, m), 7.23-7.30 (4H, m), 7.36-7.51 (6H, m); IR (KBr) 3328, 1624, 1545, 1508, 1325, 1229, 1163, 1128, 1067, 747 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₆H₂₂F₄N₂O₂: C, .66.38; H, 4.71; N, 5.95. Found: C, 66.27; H, 4.71; N, 5.82.

15 実施例 9 9

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-5-フェニルペンタンアミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1. 44ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に5-フェニルペンタン酸 (257 mg, 1. 44ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (413 mg, 2. 15ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1. 44ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (471 mg, 69%) を得た。

mp 152-153°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1647, 1549, 1512.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{27}F_4NO_2$: C, 68.49; H, 5.75; N, 2.96

Found: C, 68.39; H, 5.52; N, 2.78.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.56 (4H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.48-2.64 (2H, m),
2.64-2.94 (2H, m), 3.52 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.32-4.50 (1H, m), 4.90-5.00
(1H, m), 5.36 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.00-7.56 (13H, m).

実施例 100

- 1, 1-ジメチルエチル (1S)-2-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルアミノ)-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチルカルバメート
 10 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液にN-t-ブチルオキシカルボニル-L-フェニルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (413 mg, 2.15 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (315 mg, 39%)を得た。

mp 230-231°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1678, 1659, 1524.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (9H, s), 2.60-2.90 (4H, m), 3.78-3.90 (4H, m), 4.10-4.40
(2H, m), 4.60-4.68 (1H, m), 5.50 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.96-7.50 (13H, m).

実施例 101

- N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-メトキシナフタレン-1-カルボキ

サミド

- (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.174 g (0.555 ミリモル)、
 4-メトキシ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.56 ミリモル)、1-ヒドロキシベン
 5 ソトリアゾール水和物 8.5 mg (0.56 ミリモル) をアセトニトリル 10 mL 中
 で搅拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩
 酸塩 0.11 g (0.56 ミリモル) を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸
 エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗净、無水硫酸マグネシウムで乾燥、
 シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキ
 10 サンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.209 g 収率 76%

mp 227-228°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.88-3.20 (2H, m), 4.00 (3H,
 s), 4.60-4.75 (1H, m), 4.93 (1H, t, J = 4.2 Hz), 5.49 (1H, d, J = 3.6 Hz),
 6.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.03-7.19 (3H, m), 7.29-7.71 (10H, m), 8.19 (1H,
 15 d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3281, 1636, 1588, 1530, 1512, 1327, 1265, 1167,
 1125, 1069, 839 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₃F₄N₃: C, 67.60; H, 4.66; N, 2.82.
 Found: C, 67.58; H, 4.83; N, 2.73.

実施例 102

- N-[(1 R S, 2 S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンジル]エチル]-3-ニトロナフタレン-1-カルボキサ
 ミド

(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.174 g (0.555 ミリモル)、
 3-ニトロ-1-ナフトエ酸 0.12 g (0.56 ミリモル)、1-ヒドロキシベンソ
 25 トリアゾール水和物 8.5 mg (0.56 ミリモル) をアセトニトリル 10 mL 中で
 搅拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸
 塩 0.11 g (0.56 ミリモル) を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチル
 に希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗净、無水硫酸マグネシウムで乾燥、
 シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキ

サンより結晶化して、目的物を得た。

淡黄色結晶 収量0. 239 g 収率84%

mp 231–232°C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-DMSO-d}_6$, 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, $J = 11.4$ Hz, 14.0 Hz), 3.20 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 13.0 Hz), 4.65–4.79 (1H, m), 4.94 (1H, t, $J = 4.5$ Hz), 5.53 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.10 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.36–7.66 (9H, m), 7.95 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.78 (1H, d, $J = 2.2$ Hz); IR (KBr) 3283, 1642, 1537, 1327, 1123, 1169, 835 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 63.28; H, 3.93; N, 5.47. Found: C, 63.23; H, 3.65; N, 5.73.

10 実施例103

4-[[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]アミノ]カルボニル]-1-ナフトエ酸メチル
(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0. 287 g (0. 916 ミリモル)、
15 4-(メトキシカルボニル)-1-ナフトエ酸0. 21 g (0. 92 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0. 14 g (0. 92 ミリモル)をアセトニトリル10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0. 18 g (0. 92 ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルへキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色アモルファス粉末 収量0. 449 g 収率93%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-DMSO-d}_6$, 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 14.0 Hz), 3.17 (1H, dd, $J = 3.2$ Hz, 14.0 Hz), 3.99 (3H, s), 4.72–4.85 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.35 (1H, br s), 7.09 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.26–7.42 (4H, m), 7.52–7.60 (5H, m), 7.86 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.77 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); IR (KBr) 3283, 1721, 1640, 1512, 1327, 1254, 1163, 1123, 1069, 839 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_4$:

C, 66.28; H, 4.41; N, 2.67. Found: C, 66.06; H, 4.49; N, 2.58.

実施例104

N 1 - [(1 R S, 2 S R) -2 - (4-フルオロフェニル) -2 -ヒドロキシ-1 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1, 4-ジカルボキサミ

5 ド

1) 4 - (アミノカルボニル) -1 -ナフトエ酸

4 - (アミノカルボニル) -1 -ナフトエ酸メチル 0. 499 g (2. 177 ミリモル) のメタノール 20 ml 一テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 6. 53 ml (6. 53 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした。生じた沈殿をろ過して集め水とヘキサンで洗浄して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0. 340 g 収率 73 %

mp 294-295°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ 7.58-7.71 (3H, m), 7.76 (1H, br s), 8.10-8.13 (2H, m), 8.25-8.30 (1H, m); 8.84-8.89 (1H, m); IR (KBr) 3191, 15 3300-2500, 1694, 1466, 1410, 1368, 1325, 1294, 1264, 770 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₉N₃: C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51. Found: C, 66.85; H, 4.11; N, 6.68.

2) N 1 - [(1 R S, 2 S R) -2 - (4-フルオロフェニル) -2 -ヒドロキシ-1 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1, 4-ジカルボキサミド

20 (1 R S, 2 S R) -2 -アミノ-1 - (4-フルオロフェニル) -3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-1 -オール 0. 154 g (0. 492 ミリモル)、4 - (アミノカルボニル) -1 -ナフトエ酸 0. 11 g (0. 49 ミリモル)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 75 mg (0. 49 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1 -エチル-3 - (3 -ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 94 mg (0. 49 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水で希釈し、生じた沈殿をろ過して集め、水とジエチルエーテルで洗浄して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0. 221 g 収率 88 %

mp 255-256°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.86-2.97 (1H, m), 3.15-3.24

(1H, m), 4.67-4.81 (1H, m), 4.89 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.46 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.89 (1H, br s), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.29-7.58 (11H, m), 7.94 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3283, 1638, 1510, 1329, 1161, 1123, 1069, 837 cm⁻¹; Anal. Calcd for 5 C₂₈H₂₂F₄N₂O₃·0.5H₂O: C, 64.74; H, 4.46; N, 5.39. Found: C, 64.60; H, 4.72; N, 5.42.

実施例 105

10 N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (700 mg, 3.24ミリモル) のメタノール (10 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.24 ml, 3.24ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (570 mg, 87%) を得た。

mp 183-184°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1694, 1593, 1518.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.02 (2H, s), 7.54-7.70 (3H, m), 8.04-8.18 (2H, m), 8.86-8.98 (1H, m).

2) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (300 mg, 0.96ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (194 mg, 0.96ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (275 mg, 1.44ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (147 mg, 0.96ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、

飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（365mg, 77%）を得た。

5 mp 202-203°C

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1638, 1618, 1605, 1537.

Anal. Calcd for C₂₃H₂₃F₄NO₃: C, 67.60; H, 4.66; N, 2.82

Found: C, 67.41; H, 4.64; N, 2.53.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.88 (1H, br s), 2.87 (1H, dd, J = 14.4, 10.6 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 14.4, 4.4 Hz), 4.72-4.90 (1H, m), 5.02-5.16 (3H, m), 5.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.04-7.66 (13H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 106

4-[[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]アミノ]カルボニル]-1-ナフ

15 トエ酸

4-[[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]アミノ]カルボニル]-1-ナフトエ酸メチル 0.216g (0.411ミリモル) のメタノール 5mL-テトラヒドロフラン 5mL 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 1.64mL (1.64ミリモル) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした。生じた沈殿をろ過して集め水とヘキサンで洗浄して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.148g 収率 70%

mp 209-212°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, J = 11.2 Hz, 14.0 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 3.1 Hz, 13.7 Hz), 4.71-4.86 (1H, m), 4.95 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.31 (1H, br s), 7.09 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.31-7.41 (4H, m), 7.50-7.59 (5H, m), 7.79 (1H, d, J = 9.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.91 (1H, δ, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 3281, 1690, 1640, 1532, 1512, 1329, 1233, 1165, 1125, 1069, 837 cm⁻¹; Anal. Calcd for

$C_{28}H_{21}F_4NO_4 \cdot 1.0H_2O$: C, 63.52; H, 4.38; N, 2.65. Found: C, 63.45; H, 4.53; N, 2.49.

実施例 107

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルエチル)-3-フェノキシベンズアミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(400mg, 1.28ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に3-フェノキシ安息香酸(274mg, 1.28ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(368mg, 1.92ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(196mg, 1.28ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(400mg, 61%)を得た。

mp 144-145°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1644, 1580, 1510, 1491, 1481.

Anal. Calcd for $C_{29}H_{23}F_4NO_3 \cdot 0.1H_2O$: C, 68.13; H, 4.57; N, 2.74

Found: C, 67.85; H, 4.51; N, 2.53.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80-3.00 (2H, m), 3.30-3.70 (1H, m), 4.50-4.64 (1H, m), 5.05 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.96-7.52 (17H, m).

実施例 108

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)メチルエチル)-4-フェノキシベンズアミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(400mg, 1.28ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に4-フェノキシ安息香酸(274mg, 1.28ミリモル)

8ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(368mg, 1.92ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(196mg, 1.28ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(451mg, 69%)を得た。

mp 186-187°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1622, 1609, 1590, 1532, 1510, 1501, 1489.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80-3.02 (2H, m), 3.80-4.00 (1H, m), 4.50-4.70 (1H, m), 5.06 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90-7.60 (17H, m).

実施例109

N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3, 3-トリフルオロプロピオン
アミド

(1R S, 2S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.166g (0.530ミリモル)、3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸68mg (0.53ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物81mg (0.53ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.10g (0.53ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.185g 収率83%

mp 179-180°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.79-2.83 (2H, m), 2.90 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.01 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.35-4.49 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.93 (1H, t, J = 3.4 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.17-7.21 (3H, m), 7.40-7.47 (4H, m); IR (KBr) 3308, 1663, 1514, 1327, 1238, 1175,

1113, 1069, 831 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₇NO₂: C, 53.91; H, 3.81; N, 3.31. Found: C, 53.84; H, 3.61; N, 3.13.

実施例 110

- 2-シクロペンチル-N- [(1R S, 2S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] -2-フェニルアセトアミド
 (1R S, 2S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール 0.156 g (0.498 ミリモル)、
 2-シクロペンチル-2-フェニル酢酸 0.10 g (0.50 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリシアノール水和物 7.6 mg (0.50 ミリモル) をアセトニトリル 10 mL 中で攪拌しながら 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジアミド・塩酸塩 9.5 mg (0.50 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソブロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.208 g 収率 84%

mp 201-202°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.73-1.08 (2H, m), 1.30-1.70 (6H, m), 2.38-2.93 (4H, m), 3.43 (0.5H, d, J = 3.6 Hz), 3.53 (0.5H, d, J = 3.6 Hz), 4.34-4.48 (1H, m), 4.80-4.85 (1H, m), 5.23 (0.5H, br d, J = 8.4 Hz), 5.34 (0.5H, br d, J = 6.6 Hz), 6.88-7.31 (12H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3316, 2957, 1645, 1530, 1514, 1327, 1233, 1167, 1123, 1069, 831 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₉F₄NO₂: C, 69.73; H, 5.85; N, 2.80. Found: C, 69.71; H, 5.95; N, 2.63.

実施例 111

- N- [(1R S, 2S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] -3-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド
 (1R S, 2S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール 0.150 g (0.479 ミリモル)、

3-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸 (Chem.
Pharm. Bull., 32, 3968-80 (1984) 参照) 0. 11 g (0.
48ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 73 mg (0.
48ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチル
5 アミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 92 mg (0. 48ミリモル) を加え、
室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で
洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。
得られた残留物を酢酸エチルージイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化し
て、目的物を得た。

10 白色結晶 収量 0. 180 g 収率 73 %

mp 216-217°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.49-1.78 (4H, m), 1.97-2.13
(1H, m), 2.36-2.52 (1H, m), 2.77-2.93 (3H, m), 3.02 (1H, dd, J = 4.3 Hz,
14.5 Hz), 4.58-4.73 (1H, m), 4.96 (1H, t, J = 4.2 Hz), 5.28 (1H, d, J = 3.6
Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.30-7.56 (6H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.2 Hz),
15 7.89 (1H, d, J = 2.2 Hz); IR (KBr) 3260, 1642, 1534, 1514, 1346, 1327, 1231,
1165, 1123, 1067, 837 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₄F₄N₂O₄: C, 62.79; H, 4.68;
N, 5.42. Found: C, 62.68; H, 4.45; N, 5.33.

実施例 112

2-ベンジル-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキ
20 シー-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3, 3-ジメチルブチル
アミド
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフ
ルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0. 264 g (0. 843ミリモル)、
2-ベンジル-3, 3-ジメチルブタン酸 0. 17 g (0. 84ミリモル)、4-N,
25 N-ジメチルアミノピリジン 0. 10 g (0. 84ミリモル)、1-ヒドロキシベン
ゾトリアゾール水和物 0. 13 g (0. 84ミリモル) をアセトニトリル 10 ml
中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・
塩酸塩 0. 16 g (0. 84ミリモル) を加え、60°Cで3日間攪拌した。反応液
を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウム

で乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 206 g 収率 49%

mp 175-176°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.76 (3.5H, s), 0.90 (5.5 H, s),

- 5 1.80-1.93 (1H, m), 2.15-3.02 (5H, m), 4.25-4.40 (1H, m), 4.48-4.53 (1H, m),
4.92-5.04 (1H, m), 6.76-7.45 (13H, m); IR (KBr) 3551, 2967, 1651, 1507, 1333,
1154, 1127, 1123, 1069, 835 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₃₁F₄NO₂: C, 69.45; H, 6.23;
N, 2.79. Found: C, 69.09; H, 6.28; N, 2.80.

実施例 113

- 10 N- [(1R S, 2S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4-(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボキサミド

1) 2, 3-ジヒドロキシ安息香酸メチル

- 2, 3-ジヒドロキシ安息香酸 5. 029 g (32. 63ミリモル) を 10% 塩化水素のメタノール溶液 80 ml 中で 3 日間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を冷ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

褐色結晶 収量 4. 439 g 収率 81%

- 20 mp 77-78°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.96 (3H, s), 5.65 (1H, s), 6.80 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.7 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 8.1 Hz), 10.89 (1H, s); IR (KBr) 3465, 3100 2850, 1674, 1468, 1437, 1321, 1269, 1194, 1152, 1076, 1009, 837, 758 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₈H₈O₄: C, 57.14; H, 4.80. Found: C, 56.93; H, 4.94.

- 25 2) 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸メチル
2, 3-ジヒドロキシ安息香酸メチル 1. 870 g (11. 12ミリモル)、1, 3-ジプロモプロパン 2. 25 g (11. 1ミリモル)、炭酸カリウム 6. 15 g (44. 5ミリモル) を N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml 中で 60°C にて一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水

硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 1.711 g 収率 74%

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.18-2.29 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.25 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.30 (2H, t, J = 5.7 Hz), 6.95 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 8.0 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 7.8 Hz); IR (neat) 2953, 1732, 1478, 1454, 1296, 1262, 1225, 1138, 1080, 1044 cm^{-1}

3) 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸
10 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸メチル 1.6
15 g (7.757ミリモル) のメタノール 20m1-テトラヒドロフラン 10m1 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 1.5. 5m1 (1.5. 5ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1.376 g 収率 91%
mp 68-70°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.29-2.40 (2H, m), 4.30 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.52 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.2 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 7.6 Hz); IR (KBr) 3171, 1725, 1478, 1348, 1264, 1022, 752 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 61.85; H, 5.19. Found: C, 61.77; H, 5.49.

4) N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボキサミド
25 (1R S, 2S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.262 g (0.836ミリモル)、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸 0.16 g (0.84ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.13 g (0.84ミリモル) をアセトニトリル 10m1 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチ

ルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.16g(0.84ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 白色結晶 収量0.361g 収率88%

mp 155-156°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.05-2.16 (2H, m), 2.93-2.97 (2H, m), 3.69-3.86 (2H, m), 4.09-4.20 (3H, m), 4.55-4.67 (1H, m), 5.10 (1H, t, J = 3.3 Hz), 6.98-7.15 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.38-7.52 (4H, m), 7.76 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 7.8 Hz), 7.92 (1H, br d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3279, 1636, 1541, 1512, 1325, 1264, 1231, 1169, 1121, 1069, 1044, 837 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₆H₂₃F₄NO₄: C, 63.80; H, 4.74; N, 2.86. Found: C, 63.63; H, 4.72; N, 2.80.

実施例 114

15 N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]カルバミン酸ベンジル
(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.159g(0.508ミリモル)と炭酸水素ナトリウム85mg(1.02ミリモル)をテトラヒドロフラン10m
20 l 中で攪拌しながらクロロ炭酸ベンジル0.09ml(0.61ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

25 白色結晶 収量0.190g 収率84%

mp 151-152°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.68-2.91 (3H, m), 4.08-4.22 (1H, m), 4.81 (1H, br d, J = 8.8 Hz), 4.94 (1H, br s), 5.00 (2H, s), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.17-7.40 (9H, m), 7.48 (2H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3337, 1694, 1539, 1327, 1163, 1121, 1069, 829 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₄H₂₁F₄NO₃: C,

64.43; H, 4.73; N, 3.13. Found: C, 64.46; H, 4.77; N, 2.94.

実施例 115

N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]カルバミン酸エチル

5 (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.401 g (1.280ミリモル)と炭酸水素ナトリウム 0.22 g (2.56ミリモル)をテトラヒドロフラン 10 mL-水 2 mL 中で攪拌しながらクロロ炭酸エチル 0.15 mL (1.54ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.413 g 収率 84%

mp 143-144°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.67-2.95

15 (3H, m), 3.93-4.20 (3H, m), 4.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.95 (1H, s), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.5 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3318, 1690, 1547, 1329, 1163, 1117, 1069, 829 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₉F₄N₂O₃: C, 59.22; H, 4.97; N, 3.63. Found: C, 59.28; H, 5.10; N, 3.63.

実施例 116

N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]カルバミン酸ネオペンチル

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.171 g (0.546ミリモル)と炭酸水素ナトリウム 9.2 mg (1.09ミリモル)をテトラヒドロフラン 10 mL 中で攪拌しながらクロロ炭酸ネオペンチル 0.10 mL (0.65ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0. 168 g 収率72%

mp 112-113°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.82 (9H, s), 2.66-2.92 (3H, m), 3.67 (2H, br s), 4.14 (1H, br s), 4.72 (1H, br d, J = 8.2 Hz), 4.95 (1H, br s), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3326, 2967, 1690, 1545, 1327, 1127, 1069, 833 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₂H₂₅F₄N₃: C, 61.82; H, 5.90; N, 3.28. Found: C, 61.47; H, 5.85; N, 3.04.

実施例 117

10 N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンスルホンアミド

(1R S, 2S R)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に1-ナフタレンスルホニルクロリド (1.07 mg, 0.47 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (109 mg, 50%)を得た。

mp 176-177°C

IR ν _{max}^{KBr}cm⁻¹: 1508, 1325, 1223, 1161, 1129.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₁F₄N₃S: C, 62.02; H, 4.20; N, 2.78

Found: C, 61.73; H, 4.20; N, 2.74.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.40-2.62 (2H, m), 2.95 (1H, br s), 3.56-3.70 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.60 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.90-7.04 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40-7.56 (2H, m), 7.70-7.84 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.20-8.30 (1H, m).

実施例 118

N-((1R,S,2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-N'-(1-ナフタレンイル)ウレア

(1R,S,2S,R)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43ミリモル)のアセトニトリル(10ml)溶液にトリエチルアミン(0.089ml, 0.64ミリモル)および1-ナフチルイソシアネート(0.062ml, 0.43ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を1N塩酸、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(135mg, 65%)を得た。

mp 222-223°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1661, 1638, 1557, 1510.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₂F₄N₂O₂: C, 67.21; H, 4.60; N, 5.81

Found: C, 67.02; H, 4.47; N, 5.78.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.47 (1H, dd, J = 14.4, 10.0 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 14.4, 3.6 Hz), 4.20-4.40 (3H, m), 4.91 (1H, br s), 6.36 (1H, s), 6.92-7.10 (5H, m), 7.22-7.40 (5H, m), 7.40-7.58 (2H, m), 7.74-7.94 (3H, m).

20 実施例119

N-((1R,S,2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-N'-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

(1R,S,2S,R)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43ミリモル)のアセトニトリル(10ml)溶液にトリエチルアミン(0.089ml, 0.64ミリモル)および4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート(0.061ml, 0.43ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を1N塩酸、1

N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(13.9mg, 65%)を得た。

mp 160-161°C

5 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1659, 1605, 1557, 1508.

Anal. Calcd for C₂₄H₁₉F₇N₂O₂: C, 57.60; H, 3.83; N, 5.60

Found: C, 57.61; H, 3.59; N, 5.65.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.60-2.92 (2H, m), 3.50 (1H, br s), 4.22-4.50 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.01 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.00-7.18 (2H, m), 7.18-7.60

10 (10H, m).

実施例120

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-N-(1-ナフタレニルメチル)アセトアミド

15 1) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(1g, 2.95ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に60%水素化ナトリウム(14.2mg, 3.54ミリモル)を加え、室温で15分間攪拌した。反応液に1-ナフチルメチルクロリド(4.80ml, 3.25ミリモル)を加え、1時間20攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-ナフタレニルメチル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(1.23g, 87%)を得た。

mp 136-137°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1748, 1609.

Anal. Calcd for C₂₈H₂₁F₄NO₂: C, 70.14; H, 4.41; N, 2.92

Found: C, 70.15; H, 4.23; N, 2.78.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (1H, dd, J = 14.4, 8.0 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 14.4, 5.2 Hz), 3.70-3.84 (1H, m), 4.24 (1H, d, J = 15.2 Hz), 5.28 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.40 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.48 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.76-7.10 (5H, m), 7.14-7.56 (5H, m), 7.70-8.00 (3H, m).

2) (4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -3- (1-ナフタレニルメチル) -4- ((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) -1, 3-オキサンリジン-2-オン (100 mg, 0.21ミリモル) のエタノール (2 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (130 ml) を加え、4 時間加熱還流した。反応 10 液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(1 R S, 2 S R) -1- (4-フルオロフェニル) -2- ((1-ナフタレニルメチル) アミノ) -3- (4-(トリフルオロメチル) フェニル) -1-プロパンール (29.6 mg, 31%)を得た。

mp 94-95°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1605, 1510, 1325.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₃F₄NO: C, 71.51; H, 5.11; N, 3.09

Found: C, 71.40; H, 5.07; N, 2.98.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.45 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.02-3.14 (1H, m), 3.71 (1H, br s), 4.03 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.33 (1H, d, J = 13.2 Hz), 5.06 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.92 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.00-7.16 (2H, m), 7.20-7.58 (9H, m), 7.70-7.88 (2H, m).

3) (1 R S, 2 S R) -1- (4-フルオロフェニル) -2- ((1-ナフタレニルメチル) アミノ) -3- (4-(トリフルオロメチル) フェニル) -1-プロパンール (100 mg, 0.22ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液にアセチルクロリド (225 ml, 3.3ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し

た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し表題化合物(4.5mg, 41%)を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1622, 1508, 1456.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (3H, s), 2.73 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.32-3.76 (3H, m), 4.76 (1H, s), 4.82 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.50-6.64 (2H, m), 6.70-6.84 (2H, m), 7.00-7.18 (3H, m), 7.40-7.60 (6H, m), 7.82-8.00 (2H, m).

実施例 121

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-N-メチル-1-ナフタレン
10 カルボキサミド

1) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(5g, 14.7ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(30ml)溶液に60%水素化ナトリウム(710mg, 17.7ミリモル)を加え、室温で15分間攪拌した。反応
15 液にヨウ化メチル(5ml, 80ミリモル)を加え、1時間攪拌した。反応液を水(300ml)で希釈し、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(4.76g, 91%)を得た。

mp 77-78°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1609, 1514.

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 61.19; H, 4.28; N, 3.96

Found: C, 61.25; H, 4.21; N, 3.96.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, dd, $J = 14.2, 7.2$ Hz), 2.77 (1H, dd, 14.2, 7.2 Hz), 4.30 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 5.59 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.94-7.08 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

2) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(4.

5.6 g, 12.9 ミリモル) のエタノール (20 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8.07 ml) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(1R S, 2S R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (3.34 mg, 79%) を得た。

mp 79-80°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1618, 1605, 1510.

10. Anal. Calcd for $C_{17}H_{17}F_4NO$: C, 62.38; H, 5.23; N, 4.28

Found: C, 62.38; H, 5.11; N, 4.27.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 2.44-2.60 (2H, m), 2.84-2.96 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.00-7.12 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.32-7.50 (2H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

15. 3) (1R S, 2S R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (150 mg, 0.46 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 1-ナフトイルクロリド (76 ml, 0.50 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で 6 時間攪拌した。

反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (166 mg, 75%) を得た。

mp 196-197°C

25. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1605, 1510, 1325.

Anal. Calcd for $C_{28}H_{23}F_4NO_2$: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

Found: C, 69.76; H, 4.89; N, 2.80.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (3H, d, $J = 4.4$ Hz), 3.02-3.30 (1H, m), 3.60-3.78 (1H, m), 6.08 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.24-6.36 (1H, m), 7.00-7.50 (6H, m), 7.58-7.80

(9H, m).

実施例 122

- N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド
- 1) 3- (4-フルオロフェニル) -3-オキソ-2- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸エチル
 3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) トルエン 6. 70 g (32. 2 ミリモル)、N-プロモスクシンイミド 5. 73 g (32. 2 ミリモル)、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) 10 mg の四塩化炭素 30 mL 溶液を 0. 5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジルプロミドの粗生成物を淡黄色液体として得た。
- 15 (4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 6. 153 g (29. 27 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 50 mL 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 1. 17 g (2. 9. 3 ミリモル) を加え、そのまま 0. 5 時間攪拌した。これに上で得た 3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジルプロミドの 1, 2-ジメトキシエタン 10 mL 溶液を室温で加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1 - 9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
- 白色結晶 収量 7. 539 g 収率 62%
- 25 mp 53-54°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.3 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 7.04-7.16 (5H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.99 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 1728, 1682, 1597, 1325, 1275, 1236, 1205, 1157, 1134, 1100, 847 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₀H₁₇F₅O₄: C, 57.70;

H, 4.12. Found: C, 57.71; H, 4.15.

- 2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル
 塩化亜鉛4.70g(34.5ミリモル)をジエチルエーテル80m1中で攪拌
 5 しながら水素化ホウ素ナトリウム2.61g(68.9ミリモル)を室温で加え、
 そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、
 水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フル
 オロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)
 ベンジル]プロピオン酸エチル7.176g(17.24ミリモル)のジエチルエ
 10 一テル30m1溶液を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少
 しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。
 集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生
 成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=
 6/1-3/1)、目的物を得た。
- 15 無色液体 収量7.295g 収率100%
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200MHz) δ 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.90-3.04 (4H, m), 3.89
 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.02 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz,
 53.2 Hz), 6.95-7.10 (5H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.37 (2H, dd, J =
 5.5 Hz, 8.7 Hz); IR(neat) 3463, 1725, 1510, 1302, 1279, 1227, 1198, 1159,
 20 1123, 839 cm⁻¹
- 3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸
 (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1,
 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル7.252
 25 g(17.33ミリモル)のメタノール30m1-テトラヒドロフラン30m1溶
 液に1N水酸化ナトリウム水溶液34.7m1(34.7ミリモル)を加え、室温
 で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、
 酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減
 圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量5. 795 g 収率86%

mp 116-117°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.92-3.08 (3H, m), 5.06 (1H, s), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.2 Hz), 6.94-7.09 (5H, m), 7.23 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3370-2850, 1713, 1229, 1206, 1186, 1115, 841 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₅F₅O₄: C, 55.39; H, 3.87. Found: C, 55.51; H, 3.68.

4) (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 4. 544 g (1. 64ミリモル)のテトラヒドロフラン40mL溶液にトリエチルアミン2. 43mL (17. 5ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド3. 52g (12. 8ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量4. 241 g 収率94%

mp 135-136°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.20-2.36 (2H, m), 4.26 (1H, dt, J = 5.5 Hz, 8.6 Hz), 4.97 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 6.88 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.07-7.17 (3H, m), 7.31-7.39 (3H, m); IR (KBr) 3241, 1740, 1514, 1236, 1223, 1196, 1144, 1127, 851 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₄F₅N₂O₃: C, 55.82; H, 3.64; N, 3.62. Found: C, 55.96; H, 3.77; N, 3.38.

5) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 4. 069 g (10. 51ミリモル)と水酸化ナトリウム1. 68g (42. 0ミリモル)をエタノール30mL-水2mL中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減

圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 2. 9 6 1 g 収率 7 8 %

mp 87-88°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.38 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 13.8 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 3.0 Hz, 14.0 Hz), 3.27 (1H, ddd, J = 3.4 Hz, 4.9 Hz, 10.4 Hz), 4.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 7.00-7.13 (5H, m), 7.30-7.40 (3H, m); IR (KBr) 3368, 3250-2720, 1508, 1211, 1199, 1127, 1101, 1044 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₆F₅NO₂: C, 56.51; H, 4.46; N, 3.88. Found: C, 56.43; H, 4.50; N, 3.58.

10 6) N- [(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.173 g (0.479ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 9.0 mg (0.48ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 7.3 mg (0.48ミリモル) をアセトニトリル 1.0 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 9.2 mg (0.48ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.216 g 収率 8 5 %

mp 176-177°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.93-2.05 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.61 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.60-4.73 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.5 Hz, 53.1 Hz), 5.92 (1H, td, J = 5.4 Hz, 12.2 Hz), 6.20 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.94-7.17 (8H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.4

Hz); IR (KBr) 3270, 1640, 1510, 1227, 1198, 1127 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₆F₆NO₃: C, 65.53; H, 4.93; N, 2.64. Found: C, 65.39; H, 4.84; N, 2.63.

実施例 123

N-[(1R,S, 2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

- 1) 5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル
8-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル
(Tetrahedron, 53, 15969-15982 (1990) 参照) 5.
10 0.29 g (32.63ミリモル) を10%塩化水素のメタノール溶液80mL中で
一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。

無色液体 収量0.239g 収率17%

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.23-2.34 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.89
(3H, s), 6.22 (1H, td, J = 4.8 Hz, 9.7 Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.25
(1H, d, J = 7.4 Hz), 7.33 (1H, td, J = 1.6 Hz, 10.2 Hz), 7.69 (1H, dd, J
= 1.5 Hz, 7.7 Hz); IR (neat) 1721, 1264, 1142, 781 cm⁻¹.

- 2) 5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボン酸
20 5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル0.276g (1.466ミ
リモル) のメタノール30mL溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液8.80mL (8.
80ミリモル) を加え、70°Cで8時間攪拌した。反応液を水で希釈し、希塩酸で
反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナト
リウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.158g 収率62%

mp 119-120°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.25-2.36 (2H, m), 2.83 (2H, t, J
= 8.2 Hz), 6.27 (1H, td, J = 4.8 Hz, 9.7 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.32
(1H, d, J = 7.4 Hz), 7.49 (1H, td, J = 1.6 Hz, 10.0 Hz), 7.87 (1H, dd, J

- = 1.3 Hz, 7.9 Hz), 11.60 (1H, br s);
- 3) N- [(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド
- 5 (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.203 g (0.562 ミリモル)、5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボン酸 9.8 mg (0.56 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 8.6 mg (0.56 ミリモル)をアセトニトリル 1.0 ml 中で搅拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.56 ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗净、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
- 15 白色結晶 収量 0.242 g 収率 83%
- mp 165-166°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.18-2.28 (2H, m), 2.70-2.85 (3H, m), 3.01 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.3 Hz), 3.57 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.59-4.73 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.67 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 6.00 (1H, td, J = 9.3 Hz, 9.4 Hz), 6.34 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.85 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.99-7.14 (7H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3266, 1640, 1514, 1209, 1123 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₄F₆NO₃: C, 64.99; H, 4.67; N, 2.71. Found: C, 65.05; H, 4.66; N, 2.75.
- 実施例 124
- 25 N- [(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.259 g (0.

717ミリモル)、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸0.14g(0.72ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11g(0.72ミリモル)をアセトニトリル10mL中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.14g(0.72ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.339g 収率89%

mp 194-195°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.41-1.63 (4H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J = 10.9 Hz, 14.5 Hz), 2.73-2.79 (2H, m), 3.03 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.4 Hz), 3.52 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.63-4.76 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.4 Hz), 6.93-7.14 (6H, m), 7.26-7.35 (2H, m), 7.43 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3270, 2926, 1638, 1530, 1514, 1227, 1211, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₈F₅NO₃: C, 65.28; H, 5.29; N, 2.63. Found: C, 65.23; H, 5.58; N, 2.64.

実施例125

4-フルオロ-N-[(1R,S, 2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1R,S, 2S,R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール0.165g(0.457ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸87mg(0.46ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物70mg(0.46ミリモル)をアセトニトリル10mL中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩87mg(0.46ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物

をジイソプロピルエーテルへキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0. 198 g 収率81%

mp 186-187°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.89 (1H, dd, J = 10.1 Hz, 14.1 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.4 Hz), 4.69-4.84 (1H, m), 5.00-5.06 5 (2H, m), 5.93 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.98-7.57 (13H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.4 Hz); IR (KBr) 3272, 1640, 1624, 1601, 1535, 1512, 1229, 1198, 1127, 835, 760 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₁F₆NO₃: C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 63.05; H, 4.17; N, 2.49.

実施例126

10 N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-1-カルボキサミド]

1) 7, 8, 9, 10-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-5 (6 H) -オン

15 6-フェニルヘキサン酸26. 16 g (136. 1ミリモル)、N, N-ジメチルホルムアミド0. 1m1のテトラヒドロフラン130m1溶液に室温で塩化オキザリル17. 8m1 (204ミリモル)を滴下した後、そのまま0.5時間攪拌した。

反応混合物の溶媒を減圧留去し、酸塩化物を黄色液体として得た。

20 塩化アルミニウム36. 3g (272ミリモル)の塩化メチレン250m1懸濁液を攪拌しながら、これに上で得た酸塩化物の塩化メチレン1. 21溶液を3日間かけて滴下した。反応液を氷冷しながら、水を加えて反応をクエンチした。混合物の塩化メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-6/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量16. 91 g 収率71%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.47-1.59 (2H, m), 1.75-1.91 (4H, m), 2.93 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.05 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.16-7.44 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.7 Hz); IR (neat) 2930, 1667, 1445, 1260, 752 cm⁻¹

2) 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-5-オール

7, 8, 9, 10-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-5 (6H)-オン 16.91 g (97.05ミリモル) のメタノール 100 ml 溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム 3.67 g (97.1ミリモル) を少しづつ加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、室温で 0.5 時間攪拌した。生じた沈殿を集め水で洗浄して、目的物を得た。

白色結晶 収量 16.57 g 収率 97%

mp 79-80°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz). δ 0.87-1.06 (1H, m), 1.30-1.66 (5H, m), 1.85 (1H, d, J = 2.8 Hz), 1.88-2.00 (1H, m), 2.05-2.22 (1H, m), 2.69-2.86 (2H, m), 5.12-5.21 (1H, m), 7.08-7.30 (3H, m), 7.54 (1H, dd, J = 1.4Hz, 7.4 Hz); IR (KBr) 3293, 2917, 1451, 1028, 760 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₁₆O·0.1H₂O: C, 80.95; H, 9.17. Found: C, 80.93; H, 9.14.

3) 4-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-5-オール

5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-5-オール 16.34 g (92.70ミリモル) と N, N, N', N' -テトラメチルエチレンジアミン 30.8 g (20.4ミリモル) のヘキサン 200 ml 溶液に、氷冷下で 1.6Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 127 ml (20.4ミリモル) を滴下した後、35°Cで一晩攪拌した。反応混合物を -78°Cに冷却した後、碎いたドライアイス 40 g を加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈し、濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで 3 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) に通し、6, 7, 8, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-2H-シクロオクタ [c d] [2] ベンゾフラン-2-オンの粗生成物 (15.85 g) を黄色液体として得た。

水素化リチウムアルミニウム 2.97 g (78.4ミリモル) のテトラヒドロフラン 150 ml 懸濁液に、氷冷下、上で得た液体のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水 3 ml、1.5% 水

酸化ナトリウム水溶液 3 m l、水 8 m l を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で 2 時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン／酢酸エチル = 6
5 / 1 - 酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテルより結晶化して目的物を得た。

白色結晶 収量 11.74 g 収率 61%

mp 137-138°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.66-0.85 (1H, m), 1.24-1.44 (2H, m), 1.55-1.79 (2H, m), 1.93-2.11 (3H, m), 2.76-2.84 (2H, m), 2.94 (1H, s), 3.46 (1H, br s), 4.46 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 11.2 Hz), 5.02 (1H, dd, J = 2.9 Hz, 11.7 Hz), 5.44 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.06-7.23 (3H, m); IR (KBr) 3220, 2922, 1449, 1053, 1009, 754 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₁₈O₂: C, 75.69; H, 8.80. Found: C, 75.72; H, 8.99.

4) 4-[[(tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-5-オール
15 4-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[a]シクロオクтен-5-オール 11.51 g (55.80 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.5 g、トリエチルアミン 9.33 m l (67.0 ミリモル) のテトラヒドロフラン 70 m l 溶液に、室温で tert-ブチルジメチルクロロジラン 9.25 g (61.4 ミリモル) を加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を水
20 に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン／酢酸エチル = 15 / 1 - 9 / 1)、目的物を得た。

無色液体 収量 17.90 g 収率 100%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.08 (3H, s), 0.14 (3H, s), 0.91 (9H, s), 1.23-1.57 (2H, m), 1.60-1.77 (2H, m), 1.91-2.06 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.93 (1H, br d, J = 4.8 Hz), 4.79 (1H, d, J = 12.4 Hz), 5.04 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.30-5.40 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 7.2 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 7.4 Hz); IR (neat) 3412, 2928, 2855, 1472, 1462, 1254, 1073, 835, 779 cm⁻¹

- 5) *tert*-ブチル(5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテ
ン-1-イルメトキシ)ジメチルシラン
 4-[[[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]-5, 6, 7,
 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-5-オール 1.7. 9.0 g
 5 (5.5. 8.4ミリモル)、トリエチルアミン 1.5. 6 m l (11.2ミリモル)、4
 -N, N-ジメチルアミノピリジン 0. 6.8 g (5. 5.8ミリモル)のアセトニトリ
 ル 1.00 m l 溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド 9. 5.9 g (83. 8ミリ
 モル)のアセトニトリル 1.0 m l 溶液を氷冷下滴下した。これに塩化リチウム 3.
 5.5 g (83. 8ミリモル)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、
 10 酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を
 減圧留去した。得られた残留物をN, N-ジメチルホルムアミド 8.0 m l にとかし
 1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン 1.6. 7 m l (11.2ミリ
 モル)を加え、80°Cで一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出
 した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られ
 15 た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エ
 チル=1.5/1)、目的物を得た。
 無色液体 収量 1.0. 9.4 g 収率 6.5 %
¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.10 (6H, s), 0.95 (9H, s), 1.37-1.49 (2H, m), 1.67
 (2H, br s), 1.99-2.07 (2H, m), 2.74 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.67 (2H, s), 5.95
 20 (1H, td, J = 6.7 Hz, 11.5 Hz), 6.32 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J
 = 1.3 Hz, 7.5 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz); IR
 (neat) 2928, 2855, 1472, 1464, 1254, 1111, 1078, 837, 777 cm⁻¹
 6) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-1-イルメタノ
 ール
 25 *tert*-ブチル(5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-
 1-イルメトキシ)ジメチルシラン 1.0. 9.4 g (36. 1.6ミリモル)のテトラ
 ヒドロフラン 1.00 m l 溶液に室温で 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリ
 ドのテトラヒドロフラン溶液 4.3. 4 m l (43. 4ミリモル)を加え、室温で 1
 5 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を

無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量5.499g 収率81%

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.40-1.52 (2H, m), 1.60-1.74 (3H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.76 (2H, t, J =5.8 Hz), 4.68 (2H, d, J =5.6 Hz), 6.03 (1H, td, J =6.7 Hz, 11.7 Hz), 6.50 (1H, d, J =11.6 Hz), 7.14-7.28 (3H, m); IR (neat) 3324, 2926, 2853, 1449, 1065, 1007, 766 cm^{-1}

7) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-カルボン酸
10 5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-イルメタノール
5.419g (28.78ミリモル) のアセトン100m1溶液に、氷冷下、無水
クロム酸7.20g (72.0ミリモル) と濃硫酸6m1を水20m1に溶解した
溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で0.5時間攪拌した。反応液を再び
氷冷した後、イソプロパノール20m1を加え、そのまま0.5時間攪拌した。反
応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で3回洗浄、無水硫
酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキ
サンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量2.413g 収率42%
mp 164-165°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.46 (2H, br s), 1.72 (2H, br s),
2.03 (2H, br s), 2.81 (2H, t, J =5.8 Hz), 5.98 (1H, td, J =7.2 Hz, 11.6
Hz), 6.85 (1H, d, J =11.8 Hz), 7.29 (1H, t, J =7.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J
=1.4 Hz, 7.8 Hz), 7.94 (1H, dd, J =1.4 Hz, 7.8 Hz); IR (KBr) 3080-2520,
1690, 1451, 1408, 1275, 924, 770 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 77.20; H,
6.98. Found: C, 77.38; H, 7.06.
25 8) N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5,6,
7,8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-カルボキサミド
(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1,1,
2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール0.274g (0.

758ミリモル)、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-1-カルボン酸0.15g(0.76ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.12g(0.76ミリモル)をアセトニトリル10mL中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.15g(0.76ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量0.365g 収率86%

mp 189-190°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.34-1.49 (2H, m), 1.53-1.73 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.70 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 14.4 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.91 (1H, br s), 4.58-4.71 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.80 (1H, td, J = 6.8 Hz, 11.8 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz); 6.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.10 (1H, d, J = 11.8 Hz), 7.00-7.13 (5H, m), 7.17-7.32 (4H, m), 7.41 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.5 Hz); IR (KBr) 3272, 2928, 1640, 1535, 1514, 1225, 1198, 1128, 777 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₈F₅NO₃: C, 66.05; H, 5.17; N, 2.57. Found: C, 65.96; H, 5.13; N, 2.55.

実施例127

N-[(1R S, 2S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
1) 6-メチル-5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-6-カルボン酸メチル
25 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オン 24. 99g (156.0ミリモル) と炭酸ジメチル42.2g (468ミリモル) のテトラヒドロフラン150mL溶液に室温で60%水素化ナトリウムの流动パラフィン懸濁物12.5g (312ミリモル) を加えた後、1時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、1N塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機

層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-6-カルボン酸メチルを黄色液体として得た。

- 5 上で得た液体のテトラヒドロフラン250m1溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物6.86g(172ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。混合物にヨウ化メチル33.2g(234ミリモル)を0°Cで加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=20/1-6/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量35.13g 収率97%

- ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.49 (3H, s), 1.69-2.08 (3H, m), 2.25-2.38 (1H, m), 2.70-3.00 (2H, m), 3.62 (3H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.23-7.46 (3H, m); IR (neat) 2949, 1740, 1686, 1451, 1262, 1236, 1215, 963 cm⁻¹
- 2) 6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オン

- 6-メチル-5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-6-カルボン酸メチル35.13g(151.2ミリモル)と濃塩酸50m1の酢酸100m1溶液を110°Cで一晩攪拌した。反応液を濃縮した後水に希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量25.36g 収率96%

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.22 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.51-2.15 (4H, m), 2.85-3.10 (3H, m), 7.19-7.42 (3H, m), 7.67 (1H, dd, J = 1.7 Hz, 7.5 Hz); IR (neat) 2932, 1686, 1597, 1448, 1223, 737 cm⁻¹
- 3) 6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール

6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オノン 24. 93 g (143. 1ミリモル) のメタノール 150mL 溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム 5. 41 g (143ミリモル) を少しづつ加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 25. 60 g 収率 100%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.85 (1.5H, d, J = 7.0 Hz), 0.90 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.52-2.18 (6H, m), 2.59-2.73 (1H, m), 2.92-3.10 (1H, m), 4.61 (0.5H, dd, J = 2.2 Hz, 6.8 Hz), 4.89 (0.5H, s), 7.05-7.23 (3H, m), 7.28-7.35 (1H, m); IR (neat) 3382, 2924, 1454, 1034, 747 cm⁻¹

4) 4-[[(tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]-6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール 15 6-Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 196mL (314ミリモル) を滴下した後、35°Cで一晩攪拌した。反応混合物を-78°Cに冷却した後、碎いたドライアイス 30 g を加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈し、濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)に通し、9-メチル-7, 8, 9-a-テトラヒドロシクロペンタ [c d] [2] ベンゾフラン-2 (6H)-オノンの粗生成物 (9. 06 g) を黄色液体として得た。

水素化リチウムアルミニウム 1. 70 g (44. 8ミリモル) のテトラヒドロフラン 100mL 懸濁液に、氷冷下、上で得た液体のテトラヒドロフラン 80mL 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水 1. 5mL、15% 水酸化ナトリウム水溶液 1. 5mL、水 4mL を順次滴下して、過剰の水素化リチ

ウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-1/2)に通し、4-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オールの粗生成物(8.762g)を無色液体として得た。

上で得た液体、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0.2g、トリエチルアミン7.49ml(53.7ミリモル)のテトラヒドロフラン100ml溶液に、室温でtert-ブチルジメチルクロロシラン7.42g(49.2ミリモル)を加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-6/1)、目的物を得た。

無色液体 収量14.43g 収率32%

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 0.08-0.13(6H, m), 0.91-1.16(12H, m), 1.39-2.11(5H, m), 2.54-2.70(2H, m), 3.18-3.33(1H, m), 4.57-5.11(3H, m), 7.04-7.14(3H, m); IR(neat) 3416, 2955, 2928, 2857, 1472, 1462, 1256, 1070, 837, 775cm⁻¹

5) tert-ブチル(8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメトキシ)ジメチルシラン
 20 4-[[(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ]メチル]-6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール14.43g(45.02ミリモル)、トリエチルアミン7.53ml(54.0ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0.55g(4.50ミリモル)のアセトニトリル50ml溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド5.67g(49.5ミリモル)のアセトニトリル10ml溶液を氷冷下滴下した。これに塩化リチウム2.86g(67.5ミリモル)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をN, N-ジメチルホルムアミド50mlに

溶かし、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン 1.3. 5 m l (9. 0ミリモル) を加え、80°Cで一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=50/1)、目的物を得た。

5 無色液体 収量 5. 608 g 収率 41%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.10 (6H, s), 0.94 (9H, s), 1.92-2.17 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.60 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.70 (2H, s), 6.32 (1H, s), 7.04-7.15 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (neat) 2928, 2857, 1254, 1109, 1078,

10 835, 775 cm⁻¹

6) 8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメタノール

tert-ブチル (8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメトキシ) ジメチルシラン 5. 594 g (18. 49ミリモル) のテトラヒドロフラン 5.0 m l 溶液に室温で 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 2.2. 2 m l (22. 2ミリモル) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。

20 無色液体 収量 3. 000 g 収率 86%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.59 (1H, t, J = 6.0 Hz), 1.99-2.19 (4H, m), 2.01 (3H, d, J = 1.6 Hz), 2.62 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.69 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.47 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.11-7.24 (3H, m); IR (neat) 3333, 2928, 1454,

25 1019, 791 cm⁻¹

7) 8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸

8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメタノール 2. 939 g (15. 61ミリモル) のアセトン 5.0 m l 溶液に、氷冷下、無

水クロム酸 3.90 g (39.0 ミリモル) と濃硫酸 3 mL を水 10 mL に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液を再び氷冷した後、イソプロパノール 10 mL を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で 3 回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルへキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1.086 g 収率 34%

mp 139–140°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.96–2.21 (4H, m), 2.05 (3H, d, J = 1.4 Hz), 2.63 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.191 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 1.3 Hz, 7.9 Hz); IR (KBr) 3055–2530, 1682, 1449, 1310, 1298, 1277, 1262 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 77.20; H, 6.98. Found: C, 77.25; H, 7.00.

8) N-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1R, 2S)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.272 g (0.753 ミリモル)、8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.15 g (0.75 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.12 g (0.75 ミリモル) をアセトニトリル 10 mL 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.75 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルへキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.365 g 収率 89%

mp 149–150°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.86 (3H, s), 1.96–2.14 (4H, m), 2.58 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 10.1 Hz, 14.5 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 14.4 Hz), 3.93 (1H, br s), 4.57–4.70 (1H, m), 5.03 (1H, s), 5.87

(1H, tt, $J = 3.0$ Hz, 52.9 Hz), 5.89 (1H, s), 6.14 (1H, s), 6.99–7.33 (9H, m), 7.42 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3266, 2938, 1638, 1512, 1198, 1128 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{30}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{NO}_3$: C, 66.05; H, 5.17; N, 2.57. Found: C, 66.02; H, 5.28; N, 2.57.

5 実施例 1 2 8

N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボキサミド
 (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール 0.221 g (0.612 ミリモル)、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸 0.12 g (0.61 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 9.4 mg (0.61 ミリモル) をアセトニトリル 1.0 ml 中で搅拌しながら 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.12 g (0.61 ミリモル) を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルへキサンにより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.261 g 収率 79%

mp 147–148°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.04–2.17 (2H, m), 2.82 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz, 14.7 Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 5.0$ Hz, 15.0 Hz), 3.84 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.05–4.22 (2H, m), 4.27 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.58–4.70 (1H, m), 5.09 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 5.86 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.0 Hz), 6.97–7.13 (7H, m), 7.26 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.42 (2H, dd, $J = 5.2$ Hz, 8.6 Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 2.1$ Hz, 7.5 Hz), 7.94 (1H, br d, $J = 7.0$ Hz); IR (KBr) 3283, 1636, 1547, 1512, 1304, 1264, 1229, 1204, 1125, 1044 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{27}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{NO}_5$: C, 60.34; H, 4.50; N, 2.61. Found: C, 60.43; H, 4.46; N, 2.82.

実施例 1 2 9

N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3-

(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸エチル

- (1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 1. 604 g (4. 5 439 ミリモル) と炭酸水素ナトリウム 0. 75 g (8. 88 ミリモル) をテトラヒドロフラン 30 ml 中で攪拌しながらクロロ炭酸エチル 0. 47 ml (4. 88 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1. 696 g 収率 88 %

mp 113-114°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.16 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 14.6 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 14.6 Hz), 3.01 (1H, br s), 3.95-4.17 (3H, m), 4.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.93 (1H, s), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.95-7.14 (5H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3333, 1686, 1541, 1231, 1206, 1132 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₀H₂₀F₆NO₄: C, 55.43; H, 4.65; N, 3.23. Found: C, 55.65; H, 4.41; N, 3.15.

- 実施例 130
20 N-[(1 R S, 2 S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル

(1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 2. 085 g (5. 771 ミリモル) と二炭酸ジ-tert-ブチル 1. 51 g (6. 92 ミリモル) をテトラヒドロフラン 50 ml 中で、室温にて 1 時間攪拌した。反応液溶媒を減圧留去し、得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 2. 555 g 収率 96 %
mp 145-146°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.35 (9H, s), 2.63-2.85 (2H, m), 3.25

(1H, br s), 4.00–4.12 (1H, m), 4.56 (1H, br d, $J = 8.8$ Hz), 4.92 (1H, br s), 5.89 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.1 Hz), 6.97–7.11 (5H, m), 7.27 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3357, 1682, 1532, 1211, 1123 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{NO}_4$: C, 57.27; H, 5.24; N, 3.04. Found: 5 C, 57.29; H, 5.20; N, 2.96.

実施例 131

4-フルオロ-N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

10 1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン 6.73 g (32.3 ミリモル)、N-プロモスクシシイミド 5.75 g (32.3 ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 0.2 g の四塩化炭素 30 mL 溶液を 0.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロミドの粗生成物を淡黄色液体として得た。

(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 6.177 g (29.39 ミリモル)の 20 1, 2-ジメトキシエタン 50 mL 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流动パラフィン懸濁物 1.18 g (29.4 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得た 4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロミドの 1, 2-ジメトキシエタン 10 mL 溶液を室温で加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 15/1 – 9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 8.228 g 収率 67%

mp 67–68°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.11 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.32 (2H,

d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.55 (1H, t, J = 7.3 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 7.08-7.26 (6H, m), 7.98 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 1725, 1676, 1599, 1512, 1304, 1281, 1242, 1215, 1202, 1186, 1155, 1115, 1098, 843 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₀H₁₇F₅O₄: C, 57.70; H, 4.12. Found:

5 C, 57.70; H, 4.22.

2) (2 R S, 3 R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル
塩化亜鉛 5.15 g (37.8ミリモル)をジエチルエーテル80mL中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム2.86 g (75.6ミリモル)を室温で加え、
10 そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル7.865 g (18.89ミリモル)のジエチルエーテル30mL溶液を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量7.687 g 収率97%

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.88-3.03 (4H, m), 3.88 (2H, dq, J = 1.7 Hz, 7.1 Hz), 5.02 (1H, t, J = 3.3 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.08 (4H, s), 7.37 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz); IR (neat) 3468, 1725, 1508, 1306, 1277, 1190, 1159, 1123, 837 cm⁻¹

25 3) (2 R S, 3 R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸
(2 R S, 3 R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル7.556 g (18.06ミリモル)のメタノール30mL-テトラヒドロフラン30mL溶

液に1N水酸化ナトリウム水溶液3.6. 1m1(3.6. 1ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 白色結晶 収量6. 2.60 g 収率8.9%

mp 128-129°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.91-3.07 (3H, m), 5.05 (1H, s), 5.88 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 7.04 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.07 (4H, s), 7.35 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.5 Hz); IR (KBr) 3630, 3200-2480, 1698, 1512, 1283, 1233, 1190, 1128, 1100, 839 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₅F₅O₄: C, 55.39; H, 3.87.

10 Found: C, 55.42; H, 3.71.

4) (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸5. 0.72 g (1. 15. 2. 99ミリモル)のテトラヒドロフラン4.0m1溶液にトリエチルアミン2. 7 2m1 (1.9. 5ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド3. 93 g (1.4. 3 ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

20 白色結晶 収量4. 673 g 収率9.3%

mp 154-155°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.18-2.35 (2H, m); 4.24 (1H, dt, J = 5.4 Hz, 8.7 Hz), 5.05 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3258, 1736, 1510, 1231, 1213, 1192, 1128, 1105 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₄F₅N₂O₃: C, 55.82; H, 3.64; N, 3.62. Found: C, 55.89; H, 3.63; N, 3.44.

5) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(1, 1, 2, 2-

テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 4. 485 g (11. 58ミリモル) と水酸化ナトリウム 1. 85 g (4. 6. 3ミリモル) をエタノール 30m l - 水 2m l 中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APSタイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3 / 1 - 酢酸エチル) 、ジイソプロピルエーテル - ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 3. 447 g 収率 82%

mp 78-79°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.36 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 13.7 Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz, 13.8 Hz), 3.26 (1H, ddd, $J = 3.5$ Hz, 4.9 Hz, 10.2 Hz), 4.65 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 3.0$ Hz, 53.1 Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (4H, s), 7.37 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3360, 2740, 1508, 1275, 1231, 1215, 1192, 1119, 1096, 1040, 856 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 56.51; H, 4.46; N, 3.88. Found: C, 56.52; H, 4.41; N, 3.66.

6) 4-フルオロ-N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド
(1R S, 2S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール 0.163 g (0.451ミリモル) 、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 8.6 mg (0.45ミリモル) 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 6.9 mg (0.45ミリモル) をアセトニトリル 10m l 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 8.6 mg (0.45ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル - ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.212 g 収率 88%

mp 192-193°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - DMSO-d_6 , 200MHz) δ 2.87 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz,

14.4 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 13.8 Hz), 4.68–4.82 (1H, m), 5.01–5.08 (2H, m), 5.94 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.99–7.12 (6H, m), 7.19–7.26 (3H, m), 7.41–7.58 (4H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3285, 1644, 1628, 1601, 1535, 1508, 1314, 1264, 1233, 1200, 5 1127, 1113, 1094, 837 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₁F₆NO₃: C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 62.98; H, 3.86; N, 2.60.

実施例 1 3 2

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル
 (4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 4.530 g (21.55ミリモル) の
 1, 2-ジメトキシエタン 5.0 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パ
 15 ラフィン懸濁物 0.86 g (21.6ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌
 した。3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルプロミド 5.50 g (21.6ミリ
 モル) の 1, 2-ジメトキシエタン 1.0 ml 溶液を室温で加え、室温で 8 時間攪拌
 した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロ
 20 マトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1 – 9/1)、ヘキサ
 ンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 6.824 g 収率 82%

mp 56–57°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.34 (2H,
 d, J = 7.6 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.55 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.03–7.16
 25 (5H, m), 7.28 (1H, dt, J = 0.7 Hz, 7.7 Hz), 7.98 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9
 Hz); IR (KBr) 1717, 1686, 1599, 1271, 1258, 1236, 1217, 1177, 1152 cm⁻¹; Anal.
 Calcd for C₁₉H₁₆F₄O₄: C, 59.38; H, 4.20. Found: C, 59.33; H, 4.38.

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 4. 65 g (34. 1ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で搅拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 2. 58 g (68. 3ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間搅拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 6. 559 g (17. 07ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間搅拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 - 3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 6. 574 g 収率 100%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 2.91-3.07 (3H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, t, J = 3.6 Hz), 6.95-7.11 (5H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz); IR (neat) 3445, 1728, 1715, 1512, 1260, 1219, 1161, 839 cm⁻¹

3) (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸
 (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 6. 391 g (16. 54ミリモル) のメタノール 30 ml 一テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 33. 1 ml (33. 1ミリモル) を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 5. 055 g 収率 85%

mp 108-110°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.90-3.10 (3H, m), 5.06 (1H, s), 6.95-7.11 (5H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3343, 3020-2550, 1694, 1516, 1283, 1258, 1238, 1225, 1165,

837 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₄F₄O₄: C, 56.99; H, 3.94. Found: C, 56.98; H, 3.85.

4) (4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -4- [3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

5 (2 R S, 3 R S) -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2- [3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] プロピオン酸 4. 649 g (12. 98ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 m l 溶液にトリエチルアミン 2. 71 m l (19. 5ミリモル) 、ジフェニルホスホリルアジド 3. 93 g (14. 3ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3 / 1 - 1 / 1) 、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 4. 330 g 収率 94 %

mp 145-146°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.21-2.37 (2H, m), 4.26 (1H, dt, J = 6.1 Hz, 8.3 Hz), 5.11 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.87 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.09-7.19 (3H, m), 7.28-7.39 (3H, m); IR (KBr) 3248, 1736, 1516, 1256, 1227, 1163 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₄NO₃: C, 57.47; H, 3.69; N, 3.94. Found: C, 57.54; H, 3.73; N, 4.01

5) (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] プロパン-1-オール

20 (4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -4- [3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 4. 071 g (11. 46ミリモル) と水酸化ナトリウム 1. 83 g (45. 8ミリモル) をエタノール 30 m l -水 2 m l 中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APS タイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3 / 1 - 酢酸エチル) 、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 3. 722 g 収率 99 %

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.38 (1H, dd, J = 10.3 Hz, 13.9 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.9 Hz), 3.27 (1H, ddd, 3.4 Hz, 4.8 Hz, 10.3 Hz), 4.65 (1H,

d, J = 5.0 Hz), 7.01-7.13 (5H, m), 7.27-7.42 (3H, m); IR (neat) 2260-2860, 1508, 1260, 1217, 1159 cm⁻¹

- 6) 4-フルオロ-N- [(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-5-カルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール0.247g (0.750ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸0.14g (0.75ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11g (0.75ミリモル)をアセトニトリル10mL中で搅拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.14g (0.75ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

15 白色結晶 収量0.262g 収率70%

mp 189-190°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.90 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.3 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.3 Hz, 14.1 Hz), 4.67-4.81 (1H, m), 5.00 (1H, t, J = 4.0 Hz), 5.21 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.99-7.34 (8H, m), 7.39-7.57 (5H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.2 Hz); IR (KBr) 3268, 1642, 1624, 1601, 1537, 1512, 1269, 1227, 1173, 835, 760 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₅NO₃: C, 64.67; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.58; H, 4.05; N, 2.59.

実施例133

N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール0.239g (0.726ミリモル)、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸0.14g (0.73ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11g

(0. 73ミリモル) をアセトニトリル10m1中で搅拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0. 14g (0. 73ミリモル) を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗净、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0. 274g 収率76%

mp 177-178°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.91-2.04 (2H, m), 2.18-2.27 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.78-2.96 (2H, m), 4.60-4.74 (1H, m), 5 4.93 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.98 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.88 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.9 Hz), 6.18 (1H, d, J = 12.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 1.9 Hz, 7.3 Hz), 7.01-7.16 (7H, m), 7.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.5 Hz); IR (KBr). 3268, 1640, 1539, 1512, 1269, 1221, 1153 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₆F₄NO₃: C, 67.33; H, 5.04; N, 2.80. Found: C, 15 67.22; H, 4.98; N, 2.78.

実施例134

4-フルオロ-N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

20 1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル4. 140g (19. 70ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン50m1溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流动パラフィン懸濁物0. 79g (19. 7ミリモル)を加え、そのまま0. 5時間搅拌した。4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルプロミド5. 02g (19. 7ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン10m1溶液を室温で加え、室温で8時間搅拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサ

ンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 5. 869 g 収率 78%

mp 53.5–54.5°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.11 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.32 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.54 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.98 (2H, dd, $J = 5.2$ Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 1732, 1682, 1597, 1507, 1325, 1273, 1236, 1152, 1101, 851 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{O}_4$: C, 59.38; H, 4.20. Found: C, 59.38; H, 4.27.

2) (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル
 塩化亜鉛 3.98 g (29.2ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 2.21 g (58.4ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 5.610 g (14.60ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 – 3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 5.601 g 収率 99%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.89 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 2.93–3.03 (3H, m), 3.88 (2H, dq, $J = 1.5$ Hz, 7.2 Hz), 5.02 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.09 (4H, s), 7.37 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.4 Hz); IR (neat) 3445, 1728, 1715, 1510, 1264, 1225, 1161, 839 cm^{-1}

3) (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸

(2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(ト

リフルオロメトキシ) ベンジル] プロピオン酸エチル 5. 440 g (14. 08 ミリモル) のメタノール 30 mL 一テトラヒドロフラン 20 mL 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 28. 2 mL (28. 2 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 4. 071 g 収率 80 %

mp 111–112°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.90–3.10 (3H, m), 5.05–5.08 (1H, m), 7.05 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.08 (4H, s), 7.36 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3343, 3100–2550, 1692, 1514, 1285, 1208, 1163, 839 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₄F₄O₄: C, 56.99; H, 3.94. Found: C, 56.97; H, 4.05.

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] プロピオン酸 3. 637 g (10. 15 ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 mL 溶液にトリエチルアミン 2. 12 mL (1.5. 2 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 3. 07 g (11. 2 ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリガゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 – 1/1)、ジエチルエーテル–ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 3. 340 g 収率 93 %

mp 163–164°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.19–2.35 (2H, m), 4.17–4.29 (1H, m), 4.96 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.02–7.17 (6H, m), 7.36 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 3243, 1736, 1510, 1275, 1236, 1150 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₄NO₃: C, 57.47; H, 3.69; N, 3.94. Found: C, 57.48; H, 3.58; N, 4.04.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] プロパン-1-オール
(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(トリフルオロメト

キシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 3. 057 g (8. 604 ミリモル) と水酸化ナトリウム 1. 38 g (34. 4 ミリモル) をエタノール 30 mL 一水 1. 5 mL 中で、6 時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残
5 留物をシリカゲル (APS タイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 2. 406 g 収率 85 %

mp 84-85°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.36 (1H, dd, J = 10.3 Hz, 13.9 Hz),
10 2.81 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.5 Hz), 3.26 (1H, ddd, J = 3.3 Hz, 4.8 Hz, 10.3 Hz), 4.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.15 (4H, s), 7.37 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3350-2750, 1508, 1277, 1217, 1194, 1165, 1047 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₆H₁₅F₄NO₂: C, 58.36; H, 4.59; N, 4.25. Found: C, 58.43; H, 4.54; N, 4.31.
15 6) 4-フルオロ-N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド
(1R S, 2S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0. 212 g (0. 644 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0. 12 g (0. 64 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリシアゾール水和物 0. 10 g (0. 64 ミリモル) をアセトニトリル 10 mL 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0. 12 g (0. 64 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
25 白色結晶 収量 0. 276 g 収率 86 %
mp 230-231°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.87 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.6 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.2 Hz), 4.67-4.81 (1H, m), 5.02 (1H,

t, J = 4.1 Hz), 5.19 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.99-7.57 (13H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3281, 1644, 1537, 1512, 1269, 1227, 1217, 1175, 835 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₆NO₃: C, 64.67; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.57; H, 4.02; N, 2.61.

5 実施例 135

N-[(1R,S, 2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1R,S, 2S,R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.238 g (0.723ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.14 g (0.72ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.72ミリモル)をアセトニトリル 10 mL 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.72ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.279 g 収率 77%
mp 202-203°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.91-2.04 (2H, m), 2.18-2.27 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.78-2.92 (2H, m), 4.62-4.72 (1H, m), 4.96-5.02 (2H, m), 5.88 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.7 Hz), 6.17 (1H, d, J = 12.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 7.6 Hz), 7.01-7.15 (6H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3272, 1640, 1539, 1512, 1269, 1229, 1202, 1159 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₅F₄NO₃: C, 67.33; H, 5.04; N, 2.80. Found: C, 67.16; H, 4.94; N, 2.75.

実施例 136

N-((1R,S, 2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

- 1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (10 g, 47.6 ミリモル) と 3-トリフルオロメチルベンジルクロリド (8.33 g, 42.8 ミリモル)、炭酸カリウム (13.2 g, 95.1 ミリモル)、アセトニトリル (200 ml) の混合液を 60°C で 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200, 100 ml) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : トルエン = 1 : 1 - 1 : 2-トルエン) で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル) プロピオン酸エチル (10.2 g, 65%) を油状物として得た。
- 10 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat cm}^{-1}}$: 1736, 1690, 1599, 1331, 1161, 1127, 1074.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.38 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.35-7.60 (4H, m), 7.95-8.10 (2H, m).
- 2) 無水塩化亜鉛 (7.4 g, 54.3 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液に、水素化ほう素ナトリウム (4.11 g, 0.11 モル) を加えて室温で 2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液に 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル) プロピオン酸エチル (10 g; 27.1 ミリモル) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチル (100 ml) を加えて抽出した。抽出液を水と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 - 5 : 1) で精製して、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル) プロピオン酸エチル (7.9 g, 79%) を無色油状物として得た。
- 20 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat cm}^{-1}}$: 1717, 1510, 1329, 1161, 1127, 1074, 839.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.93 (1H, d, J = 2.6 Hz), 2.90-3.12 (3H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 7.05 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.20-7.55 (6H, m).
- 25 3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-

トリフルオロメチルベンジル) プロピオン酸エチル (7. 9 g, 21. 3 ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (42. 7 ml, 42. 7 ミリモル) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸 (100 ml) で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水洗 5 後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、残留物をヘキサンとジエチルエーテルの混合液から結晶化させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル) プロピオン酸 (6. 20 g, 85%)を得た。

mp 116-118°C

10 IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3424, 1717, 1678, 1514, 1325, 1238, 1128, 1074, 839.

元素分析値 C₁₇H₁₄F₄O₃として、

計算値: C, 59.65; H, 4.12

実測値: C, 59.55; H, 4.10.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.80-2.95 (1H, m), 2.99 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.15 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.74 (1H, d, J = 6.2 Hz), 5.65-5.90 (1H, br), 7.12 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.32-7.60 (6H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル) プロピオン酸 (5. 85 g, 17. 1 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (4. 7 20 8 ml, 22. 2 ミリモル) とトリエチルアミン (3. 33 ml, 23. 9 ミリモル) を加えた。反応液を 4 時間加熱還流し、冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル = 10 : 1 - 5 : 1) で精製して、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (5. 30 g, 91%) を結晶として得た。

mp 177-178°C

元素分析値 C₁₇H₁₃F₄NO₂として、

計算値: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

実測値: C, 60.20; H, 3.83; N, 4.09.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.30-2.45 (2H, m), 4.20-4.40 (1H, m), 5.11 (1H, brs), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.15-7.60 (6H, m).

5 5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.0 g, 11.8 ミリモル) のエタノール (80 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (7.4 ml, 5.9 ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (2.97 g, 80%)を得た。

mp 76-77°C

15 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1605.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₅F₄NO: C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47

Found: C, 61.19; H, 4.82; N, 4.36.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.42 (1H, dd, J = 13.8, 10.2 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 13.8, 3.2 Hz), 3.20-3.38 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.00-7.16 (2H, m), 20 7.22-7.52 (6H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に1-ナフトイルクロリド (282 ml, 1.87 ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (582 mg, 87%)を得た。

mp 158-159°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1638, 1622, 1534.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{21}F_4NO_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.47; H, 4.23; N, 2.97.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.79 (1H, dd, $J = 14.4, 11.0$ Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 3.93 (1H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 5.18 (1H, s), 5.98 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.92-7.08 (2H, m), 7.10-7.30 (3H, m), 7.32-7.80 (8H, m), 7.80-7.96 (2H, m).

実施例 137

4-フルオロ-N-((1R'S, 2S'R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル-1-ナフタレンカルボキサミド
 (1R'S, 2S'R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (274 mg, 1.44 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (358 mg, 1.87 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリシアゾール (220 mg, 1.44 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (490 mg, 70%)を得た。

mp 193-194°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1642, 1626, 1601, 1514, 1329.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{20}F_5NO_2$: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.70; H, 4.11; N, 2.75.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.89 (1H, dd, $J = 14.2, 10.6$ Hz), 3.09 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 3.34 (1H, s), 4.70-4.84 (1H, m), 5.06-5.14 (1H, m), 5.98 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.92-7.20 (4H, m), 7.40-7.60 (8H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 138

N-((1R,S,2S) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) シクロヘキサンカルボキサミド

- (1R,S,2S) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) の
 5 酢酸エチル (15 ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (288 ml,
 2.15ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。
 反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。
 抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留
 10 物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (532 mg, 87%) を
 得た。

mp 190-191°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1541, 1516, 1331.

Anal. Calcd for $C_{23}H_{25}F_4NO_2$: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31

15 Found: C, 65.27; H, 5.92; N, 3.21.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.38 (5H, m), 1.50-1.80 (5H, m), 1.84-2.06 (1H, m),
 2.78 (1H, dd, $J = 14.4, 10.2$ Hz), 2.93 (1H, dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz), 3.83 (1H,
 d, $J = 3.2$ Hz), 4.30-4.50 (1H, m), 4.97 (1H, brs), 5.42 (1H, d, $J = 8.4$ Hz),
 7.02-7.18 (2H, m), 7.24-7.54 (6H, m).

20 実施例 1 3 9

N-((1R,S,2S) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -4-フェニル酪酸アミド

- (1R,S,2S) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) の
 25 アセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フェニル-n-酪酸 (236 mg, 1.44
 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・
 塩酸塩 (358 mg, 1.87ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリ
 アゾール (220 mg, 1.44ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液
 を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液

を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物(432mg, 65%)を得た。

mp 110-111°C

5 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1644, 1605, 1510.

Anal. Calcd for $C_{26}H_{25}F_4NO_2$: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05

Found: C, 67.99; H, 5.63; N, 2.96.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66-1.90 (2H, m), 1.96-2.16 (2H, m), 2.40-2.56 (2H, m), 2.68-2.96 (2H, m), 3.56 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.32-4.50 (1H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 5.46 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.00-7.50 (13H, m).

実施例 140

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル-1-ナフタレンカルボキサミド

15 1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(1.8g, 8.5.7ミリモル)と2-トリフルオロメチルベンジルクロリド(15.0g, 77.1ミリモル)、炭酸カリウム(23.7g, 0.17モル)、アセトニトリル(200ml)の混合液を60°Cで10時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:トルエン=1:1)で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(2-トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸エチル(2.2.3g, 71%)を油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}} \text{cm}^{-1}$: 1738, 1690, 1599, 1316, 1159, 1121, 1040, 851.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.53 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.63 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.10 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.20-7.45 (3H, m), 7.64 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.90-8.03 (2H, m).

2) 無水塩化亜鉛(15.4g, 0.113モル)のジエチルエーテル(200ml)溶液に、水素化ほう素ナトリウム(9.5g, 0.226モル)を加えて室

温で2時間搅拌した。不溶物を滤去し、滤液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(2-トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸エチル(20.8g, 56.5ミリモル)のジエチルエーテル(50m1)溶液を加えて室温で1時間搅拌した。冰冷下、反応液に1規定塩酸を加えて反応を停止し、水(200m1)と5 酢酸エチル(300m1)を加えて抽出した。抽出液を水と饱和重曹水で洗净後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、减压留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1-10:1)で精製して、(2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸エチル(16.9g, 82%)を無色油状物として10 得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat cm}^{-1}}$: 1715, 1607, 1510, 1316, 1225, 1159, 1121, 1040, 839.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.98-3.30 (4H, m), 3.88 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

3) (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸エチル(16.7g, 45ミリモル)のメタノール(100m1)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(45m1, 90.2ミリモル)を加えて室温で4時間搅拌した。反応液を1規定塩酸(150m1)で酸性とした後、酢酸エチル(150m1×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減压留去し、残留物をヘキサンから结晶化させ15 て、(2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸(12.6g, 82%)を得た。

mp 158-159°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1694, 1514, 1319, 1227, 1115, 1042, 839.

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_3$ として、

25 計算値: C, 59.65; H, 4.12

実測値: C, 59.56; H, 4.07.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.70-2.95 (1H, m), 2.98-3.17 (1H, m), 4.70-4.82 (1H, m), 5.70-5.85 (1H, m), 7.13 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.32-7.50 (4H, m), 7.50-7.70 (2H, m).

4) (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸(12.3g, 35.9ミリモル)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(10.0ml, 46.7ミリモル)とトリエチルアミン(7.0ml, 50.3ミリモル)を加え、30分間攪拌した。さらに4時間加熱還流した後、放冷し、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml)で抽出した。抽出液を1規定塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=10:1-5:1)で精製して、(4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(11.8g, 97%)を結晶として得た。

mp 138-140°C

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1761, 1609, 1514, 1316, 1235, 1154, 1115, 1063, 964, 833.

元素分析値C₁₇H₁₃F₄N₂O₂として、

15 計算値: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

実測値: C, 60.18; H, 4.05; N, 4.06.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20-2.40 (1H, m), 2.50-2.65 (1H, m); 4.18-4.35 (1H, m), 5.09 (1H, brs), 5.84 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10-7.60 (7H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz).

20 5) (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(10.95g, 32.3ミリモル)のエタノール(200ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml, 160ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(200ml)で希釈し、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(7.56g, 75%)を得た。

mp 57-58°C

Anal. Calcd for $C_{16}H_{15}F_4NO$: C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47

Found: C, 61.52; H, 4.78; N, 4.39.

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1607, 1508, 1316.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34-2.52 (1H, m), 2.90-3.10 (1H, m), 3.30-3.42 (1H, m),

5 4.74 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.02-7.16 (2H, m), 7.20-7.52 (5H, m), 7.63 (1H, d, J = 7.6 Hz).

6) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450mg, 1.44ミリモル) の酢酸エチル (15ml) 溶液に1-ナフトイルクロリド (282ml, 1.87ミリモル) および飽和重曹水 (15ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (536mg, 80%)を得た。

mp 193-194°C

15 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1636, 1622, 1607, 1539.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{21}F_4NO_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.13; H, 4.37; N, 3.09.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90-3.20 (2H, m), 3.33 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.80-5.00 (1H, m), 5.12-5.20 (1H, m), 6.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.24-7.58 (8H, m), 7.60-7.78 (2H, m), 7.80-7.92 (2H, m).

実施例 14 1

4-フルオロ-N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル-1-ナフトレンカルボキサミド

25 (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450mg, 1.44ミリモル) のアセトニトリル (30ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (274mg, 1.44ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (358mg, 1.87ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H

-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (548 mg, 79%) を得た。

mp 200-201°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640, 1626, 1601, 1537.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{20}F_5NO_2$: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.67; H, 4.12; N, 2.80.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.98-3.22 (3H, m), 4.80-4.98 (1H, m), 5.14-5.20 (1H, m), 6.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.96-7.20 (4H, m), 7.26-7.60 (7H, m), 7.65 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

実施例 142

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (28.8 ml, 2.15ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (434 mg, 87%) を得た。

mp 216-217°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1607, 1539.

Anal. Calcd for $C_{23}H_{25}F_4NO_2$: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31

Found: C, 64.96; H, 5.92; N, 3.19.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.00-1.30 (5H, m), 1.40-1.80 (5H, m), 1.80-2.02 (1H, m), 2.80-3.02 (2H, m), 3.70 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.40-4.60 (1H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 5.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00-7.16 (2H, m), 7.20-7.52 (5H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.6 Hz).

5 実施例 1 4 3

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-4-フェニル酪酸アミド (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) の
 10 アセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フェニル-n-酪酸 (236 mg, 1.44
 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・
 塩酸塩 (358 mg, 1.87ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリ
 アゾール (220 mg, 1.44ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液
 15 を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液
 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシ
 リカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=1:1) で精製し、酢
 酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (501 mg, 76%)を得た。

mp 161-162°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1645, 1537, 1514.

20 Anal. Calcd for C₂₆H₂₅F₄NO₂: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05

Found: C, 67.96; H, 5.41; N, 2.94.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.64-1.84 (2H, m), 1.86-2.12 (2H, m), 2.38-2.44 (2H, m),
 2.91 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.29 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.40-4.60 (1H, m), 4.98-5.06
 (1H, m), 5.51 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.00-7.34 (9H, m), 7.36-7.48 (3H, m),
 25 7.57 (1H, d, J = 7.6 Hz).

実施例 1 4 4

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシエチル)-1-ナフタレンカルボキサミド
 1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (20 g, 95.

1 ミリモル) と 4-フルオロベンジルプロミド (18.0 g, 85.6 ミリモル)、炭酸カリウム (26.3 g, 0.19 モル)、アセトニトリル (300 ml) の混合液を 60 °C で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200, 100 ml) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:トルエン = 1 : 1 - 1 : 5) で精製し、2-(4-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (19.0 g, 63%) を油状物として得た。

IR ν max^{Neat} cm⁻¹: 1732, 1688, 1599, 1510, 1159, 851.
 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.29 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.01 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.53 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.88-7.30 (6H, m), 7.90-8.08 (2H, m).

2) 無水塩化亜鉛 (15.4 g, 0.113 モル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液に、水素化ほう素ナトリウム (9.5 g, 0.226 モル) を加えて室温で 2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液に 2-(4-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (18 g, 56.5 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、反応液に 1 規定塩酸を加えて反応を停止し、水 (200 ml) と酢酸エチル (200 ml) を加えて抽出した。抽出液を水と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1 - 3 : 1) で精製して、(2RS, 3RS)-2-(4-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (16.8 g, 93%) を無色油状物として得た。

IR ν max^{Neat} cm⁻¹: 1726, 1713, 1605, 1510, 1225, 1159, 1030, 835.
 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.80-3.02 (4H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.99 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.85-7.15 (6H, m), 7.30-7.50 (2H, m).

3) (2RS, 3RS)-2-(4-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (16.5 g, 51.5 ミリモル) のメタ

ノール (50m1) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (51.5m1, 0.103モル) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を1規定塩酸 (130m1) で酸性とした後、酢酸エチル (200, 100m1) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、残留物をヘキサンから結晶化させて、
 5 (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロベンジル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (14.2g, 94%)を得た。

mp 169-170°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1692, 1607, 1510, 1231, 1015, 839, 826.

元素分析値C₁₆H₁₄F₂O₃として、

10 計算値: C, 66.75; H, 4.83

実測値: C, 66.76; H, 4.64.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.70-2.95 (2H, m), 3.05 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.60-4.80 (1H, m), 5.65-5.80 (1H, m), 6.97-7.22 (6H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 11.80-12.00 (1H, br, OH).

15 4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロベンジル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (13.8g, 47.2ミリモル) のテトラヒドロフラン (150m1) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (13.2m1, 6.1.4ミリモル) とトリエチルアミン (9.2m1, 66.1ミリモル) を加え、30分間攪拌した。さらに4時間加熱還流した後、放冷し、水 (200m1) を加えて酢酸エチル (200m1) で抽出した。抽出液を1規定塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、少量のシリカゲルに通した後、減圧留去した。残留物をヘキサン-酢酸エチルから結晶化させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (12.8g, 94%)を結晶として得た。

20 mp 197-198°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1611, 1510, 1231, 1069, 1013, 980, 853.

元素分析値C₁₆H₁₃F₂NO₂として、

計算値: C, 66.43; H, 4.53; N, 4.84

実測値: C, 66.39; H, 4.40; N, 4.79.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.10-2.35 (2H, m), 4.10-4.30 (1H, m), 4.91 (1H, s), 5.79 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.98 (4H, d, J = 7.4 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.30-7.43 (2H, m).

5) (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-フルオロフェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (11.87 g, 41.0ミリモル) のエタノール (200 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (25.6 ml, 205ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1R S, 2S R)-2-アミノ-1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (9.33 g, 86%)を得た。

mp 66-67°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1603, 1510, 1225.

Anal. Calcd for C₁₅H₁₅F₂NO: C, 68.43; H, 5.74; N, 5.32

15 Found: C, 68.30; H, 5.68; N, 5.17.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.32 (1H, dd, J = 13.4, 10.2 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 13.4, 3.0 Hz), 3.16-3.30 (1H, m); 4.64 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.90-7.18 (6H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

6) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.71ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に1-ナフトイルクロリド (386 ml, 2.56ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (515 mg, 72%)を得た。

mp 199-200°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1640, 1605, 1539, 1510.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₁F₂NO₂: C, 74.81; H, 5.07; N, 3.36

Found: C, 74.56; H, 5.04; N, 3.27.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.75 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.63 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.68–4.84 (1H, m), 5.04–5.10 (1H, m), 5.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92–7.30 (7H, m), 7.32–7.52 (5H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.78–7.92 (2H, m).

実施例 14 5

4-フルオロ-N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシエチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロパンオール (450 mg, 1.71 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (325 mg, 1.71 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (491 mg, 2.56 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (261 mg, 1.71 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (571 mg, 77%)を得た。

mp 233–234°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1644, 1626, 1601, 1508.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₀F₃NO₂: C, 71.72; H, 4.63; N, 3.22

Found: C, 71.58; H, 4.56; N, 3.12.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.77 (1H, dd, J = 14.4, 11.0 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.4, 4.4 Hz), 3.42–3.50 (1H, m), 4.64–4.84 (1H, m), 5.04–5.12 (1H, m), 5.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92–7.32 (8H, m), 7.40–7.60 (4H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 14 6

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェ

ニル) メチル) -2-ヒドロキシエチル) シクロヘキサンカルボキサミド
 (1 R S, 2 R S) -2-アミノ-1, 3-ビス (4-フルオロフェニル) -1-プロ
 パノール (450 mg, 1.71ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液にシク
 ロヘキサンカルボニルクロリド (342 ml, 2.56ミリモル) および飽和重曹
 5 水 (15 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈
 し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無
 水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再
 結晶させて表題化合物 (553 mg, 87%) を得た。

mp 203-204°C

10 IR $\nu_{max}^{KBr\text{cm}^{-1}}$: 1645, 1537, 1512.

Anal. Calcd for $C_{22}H_{25}F_2NO_2$: C, 70.76; H, 6.75; N, 3.75

Found: C, 70.79; H, 6.80; N, 3.63.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.02-1.38 (5H, m), 1.50-1.80 (5H, m), 1.82-2.04 (1H, m),
 2.63 (1H, dd, J = 14.4, 10.4 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 14.4, 4.4 Hz), 4.06 (1H,
 15 d, J = 4.0 Hz), 4.30-4.46 (1H, m), 4.90-4.96 (1H, m), 5.29 (1H, d, J = 8.4
 Hz), 6.90-7.14 (6H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

実施例 147

N- ((1 R S, 2 S R) -2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェ
 ニル) メチル) -2-ヒドロキシエチル) -4-フェニル酪酸アミド

20 (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1, 3-ビス (4-フルオロフェニル) -1-プロ
 パノール (450 mg, 1.71ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に
 4-フェニル-n-酪酸 (280 mg, 1.71ミリモル) および1-エチル-3-(3
 -ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (491 mg, 2.56ミリ
 モル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (261 mg, 1.71ミ
 リモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸
 エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー^(酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (5
 23 mg, 75%) を得た。

mp 147-148°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1609, 1549.

Anal. Calcd for $C_{25}H_{26}F_2NO_2$: C, 73.33; H, 6.15; N, 3.42

Found: C, 73.34; H, 6.09; N, 3.35.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.44-2.58 (2H, m),
2.62 (1H, dd, $J = 14.4, 10.4$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz), 3.74 (1H, s), 4.32-4.48 (1H, m), 4.90-4.98 (1H, m), 5.32 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.84-7.16 (8H, m), 7.20-7.42 (5H, m).

実施例 148

10 N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-
- (メチルオキシ) フェニル) メチル) エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド
1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (20 g, 95.
1 ミリモル) と 4-メトキシベンジルクロリド (11.6 ml, 85.6 ミリモル)、
炭酸カリウム (26.3 g, 0.19 モル)、アセトニトリル (300 ml) の混
合液を 60 °C で 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水 (300 ml) を加えて
酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ
サン: 酢酸エチル = 10 : 1 - 5 : 1) で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-
3-オキソ-2-(4-メトキシベンジル) プロピオン酸エチル (26.6 g, 85%)
20 を油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat cm}^{-1}}$: 1734, 1686, 1597, 1514, 1250, 1179, 1159, 1034, 849, 824.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.26 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.76
(3H, s), 4.10 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.53 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.79 (2H, d,
 $J = 8.2$ Hz), 6.95-7.20 (3H, m), 7.90-8.10 (2H, m).

25 2) 塩化亜鉛 (21.2 g, 0.156 モル) のジエチルエーテル (200 ml)
溶液に、水素化ほう素ナトリウム (13.1 g, 0.31 モル) を加えて室温で 2
時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液に 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-
2-(4-メトキシベンジル) プロピオン酸エチル (25.7 g, 77.8 ミリモル)
のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、反

応液に1規定塩酸を加えて反応を停止し、水(200ml)と酢酸エチル(200ml)を加えて抽出した。抽出液を水と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-3:1)で精製して、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸エチル(23.3g, 90%)を無色油状物として得た。

IR ν max^{Neat} cm⁻¹: 1726, 1607, 1512, 1248, 1223, 1179, 1034, 839.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.85-3.00 (3H, m), 3.76 (3H, s, OMe), 3.89 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.95-5.07 (1H, m), 6.70-6.88 (2H, m), 6.93-7.12 (4H, m), 7.30-7.47 (2H, m).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸エチル(22.8g, 68.6ミリモル)のメタノール(100ml)溶液に、2規定水素化ナトリウム水溶液(69ml, 0.137モル)を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を6規定塩酸で酸性とした後、15水(300ml)を加え、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、残留物をヘキサンとジエチルエーテルの混合液から結晶化させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸(14.8g, 71%)を得た。

20 mp 96-98°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1690, 1611, 1514, 1254, 1235, 1036, 837.

元素分析値C₁₇H₁₇FO₄として、

計算値: C, 67.10; H, 5.63

実測値: C, 67.11; H, 5.65.

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.70-2.90 (2H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.60-4.75 (1H, m), 5.60-5.75 (1H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 11.80-11.95 (1H, br, OH).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸(13.7g, 45.0ミリモル)のテトラヒド

ロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (12.6 ml, 58.5 ミリモル) とトリエチルアミン (8.78 ml, 63.0 ミリモル) を加え、30 分間攪拌した。さらに4時間加熱還流した後、放冷し、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を1規定塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 4 : 1 - 2 : 1) で精製して、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (13.0 g, 96%) を結晶として得た。

10 mp 125-126°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1613, 1514, 1248, 1107, 1036, 845, 824.

元素分析値 $C_{17}H_{16}FN_3 \cdot 1/4H_2O$ として、

計算値: C, 66.77; H, 5.44; N, 4.58

実測値: C, 66.57; H, 5.31; N, 4.49.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.30 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.10-4.30 (1H, m), 4.94 (1H, brs), 5.78 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.78-6.90 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.30-7.45 (2H, m).

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (12.8 g, 42.5

20 ミリモル) のエタノール (200 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (26.6 ml, 210 ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル ($200\text{ ml} \times 2$) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (10.08 g, 86%) を得た。

mp 78-79°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1611, 1603, 1584, 1512.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{18}FN_2$: C, 69.80; H, 6.59; N, 5.09

Found: C, 69.69; H, 6.65; N, 5.00.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.27 (1H, dd, J = 13.8, 10.4 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 13.8, 3.2 Hz), 3.16-3.28 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.65 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.78-6.86 (2H, m), 7.00-7.12 (4H, m), 7.32-7.72 (2H, m).

- 5 6) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.64 ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に 1-ナフトイルクロリド (369 ml, 2.45 ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (622 mg, 89%)を得た。

mp 198-199°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1640, 1611, 1541, 1510.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₄FNO₃: C, 75.51; H, 5.63; N, 3.26

- 15 Found: C, 75.25; H, 5.88; N, 3.18.
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.69 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.93 (1H, d, J = 4.0 Hz); 4.70-4.88 (1H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 5.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.20-7.52 (6H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.80-7.92 (2H, m).

20 実施例 149

- 4-フルオロ-N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)エチル-1-ナフトレンカルボキサミド
- (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.64 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (311 mg, 1.64 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (470 mg, 2.43 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (250 mg, 1.64 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反

応液を水（100ml）で希釈し、酢酸エチル（100ml×2）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（558mg, 76%）を得た。

mp 210-211°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1640, 1624, 1599, 1539, 1512.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{23}F_2NO_3$: C, 72.47; H, 5.18; N, 3.13

Found: C, 72.39; H, 5.08; N, 3.01.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.70 (1H, dd, $J = 14.4, 10.8$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.84 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.66-4.84 (1H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 5.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.92-7.22 (6H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.76 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 150

15 N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (450mg, 1.64ミリモル) の酢酸エチル (15ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (328ml, 2.4 20 5ミリモル) および飽和重曹水 (15ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (529mg, 84%) を得た。

mp 193-194°C

25 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1647, 1539, 1512.

Anal. Calcd for $C_{23}H_{23}FNO_3$: C, 71.66; H, 7.32; N, 3.63

Found: C, 71.57; H, 7.40; N, 3.55.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02-1.40 (5H, m), 1.54-1.80 (5H, m), 1.88-2.08 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J = 14.4, 10.2$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J = 14.4, 5.2$ Hz), 3.78 (3H,

s), 4.30-4.50 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.88-4.92 (1H, m), 5.24 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.98-7.10 (4H, m), 7.28-7.40 (2H, m).

実施例 151

- 5 N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-メチルオキシ)フェニル)メチル]エチル)-4-フェニル酪酸アミド
 (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.64 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フェニル-n-酪酸 (268 mg, 1.64 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (470 mg, 2.45 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (250 mg, 1.64 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=1:1)で精製し、酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物 (575 mg, 83%)を得た。

mp 130-131°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1645, 1607, 1512.

Anal. Calcd for $C_{26}H_{28}FN_3O_3$: C, 74.09; H, 6.70; N, 3.32

- 20 Found: C, 74.05; H, 6.82; N, 3.24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.40-2.62 (3H, m), 2.80 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 3.72 (3H, s), 4.05 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.32-4.48 (1H, m), 4.88-4.98 (1H, m), 5.27 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.96-7.14 (6H, m), 7.16-7.40 (5H, m).

実施例 152

N-[(1R S, 2S R)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル

- 1) 2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル

(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 1.5. 30 g (72. 79ミリモル) の
1, 2-ジメトキシエタン 100 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動
パラフィン懸濁物 2. 91 g (72. 8ミリモル) を加え、そのまま 0. 5時間攪
拌した。4-シアノベンジルプロミド 1.4. 3 g (72. 8ミリモル) の 1, 2-
5 ジメトキシエタン 50 ml 溶液を室温で加え、室温で 4時間攪拌した。反応液を水
に注ぎ、酢酸エチルで 2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、
溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて
精製し (ヘキサン/トルエン = 1/1 - 1/1. 5)、ジエチルエーテル-ヘキサ
ンより結晶化して、目的物を得た。

10 白色結晶 収量 20. 60 g 収率 87%

mp 85-86°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.38 (2H,
d, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.14
(2H, t, J = 8.6 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz),
8.00 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 2230, 1730, 1692, 1599, 1508,
15 1306, 1285, 1236, 1202, 1161, 851 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₆FNO₃: C, 70.14;
H, 4.96; N, 4.31. Found: C, 70.20; H, 4.84; N, 4.29.

2) (2RS, 3RS)-2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)
-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル
塩化亜鉛 8. 52 g (62. 5ミリモル) をジエチルエーテル 100 ml 中で攪
拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 4. 73 g (125ミリモル) を室温で加え、
そのまま 2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、
水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-(4-シア
ノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル 10.
17 g (31. 26ミリモル) のジエチルエーテル 50 ml 溶液を室温で加え、そ
のまま 2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛
を分解した後、酢酸エチルで 2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウム
で乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 2/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 4. 297 g 収率 42%

- ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.82 (1H, d, J = 2.8 Hz), 2.89-3.08 (3H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.03 (1H, dd, J = 2.5 Hz, 5.1 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 3484, 2230, 1725, 1607, 1508, 1223, 1179, 1159, 1032, 839 cm⁻¹
- 3) (2R S, 3R S)-2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (2R S, 3R S)-2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル 4. 145 g (12. 66ミリモル) のメタノール 30 ml 一テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 25. 3 ml (25. 3ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
- 白色結晶 収量 3. 559 g 収率 94%
mp 165-168°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.89-3.15 (3H, m), 5.03 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.03 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.5 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3476, 3152, 2232, 1719, 1678, 1605, 1508, 1406, 1225, 1175, 1157, 845 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₄FNO₃: C, 68.22; H, 4.71; N, 4.68. Found: C, 67.98; H, 4.83; N, 4.47.
- 4) (4R S, 5S R)-4-(4-シアノベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2R S, 3R S)-2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 3. 385 g (11. 31ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液にトリエチルアミン 2. 36 ml (17. 0ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 3. 42 g (12. 4ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 1/2)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 2.741 g 収率 82%

mp 170–173°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.36 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.27 (1H, dt, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz), 5.17 (1H, br s), 5.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3324, 2240, 1748, 1514, 1225 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₃FN₂O₂: C, 68.91; H, 4.42; N, 9.45. Found: C, 68.98; H, 4.43; N, 9.33.

5) (4 R S, 5 S R)-4-(4-シアノベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *t e r t*-ブチル

10 (4 R S, 5 S R)-4-(4-シアノベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.622 g (8.849 ミリモル)、二炭酸ジ-*t e r t*-ブチル 2.32 g (10.6 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.11 g (0.88 ミリモル) のアセトニトリル 30 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通じた後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 3.243 g 収率 92%

mp 161–163°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.51 (9H, s), 2.63 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 14.2 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 4.7 Hz, 14.3 Hz), 4.74–4.85 (1H, m), 5.68 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.00 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.16 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 2982, 2228, 1815, 1721, 1514, 1368, 1152, 1069 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₂H₂₁FN₂O₄: C, 66.66; H, 5.34; N, 7.07. Found: C, 66.76; H, 5.37; N, 7.09.

6) N-[(1 R S, 2 S R)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル] カルバミン酸 *t e r t*-ブチル

(4 R S, 5 S R)-4-(4-シアノベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *t e r t*-ブチル 3.014 g (7.603 ミリモル) のメタノール 20 ml–テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に水酸化ナトリウム 0.33 g (8.36 ミリモル) のメタノール 20 ml 溶液を氷冷下

加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、希塩酸で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルへキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量2.366g 収率84%

5 mp 203-204°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.33 (9H, s), 2.67-2.98 (3H, m), 4.06
 (1H, br s), 4.63 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 4.93 (1H, br s), 7.07 (2H, t, J
 = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz), 7.54
 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3466, 3366, 2236, 1684, 1508, 1530, 1221, 1171
 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₁H₂₃FN₂O₃: C, 68.09; H, 6.26; N, 7.56. Found: C, 68.20;
 10 H, 6.18; N, 7.60.

実施例153

N-[(1R S, 2S R) -1- (4-シアノベンジル) -2- (4-フルオロフェニル)
 -2-ヒドロキシエチル] -4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

1) (1R S, 2S R) -2-アミノ-3- (4-シアノフェニル) -1- (4-フルオ
 15 ロフェニル) プロパン-1-オール

N-[(1R S, 2S R) -1- (4-シアノベンジル) -2- (4-フルオロフェニル)
 -2-ヒドロキシエチル] カルバミン酸tert-ブチル 2.199g (5.9
 3.7ミリモル)、濃塩酸4mIのメタノール30mI-テトラヒドロフラン20m
 I溶液を60°Cで30分間攪拌した。反応液を水で希釈し、炭酸カリウムでアルカ
 20 リ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、
 溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテルへキサンより沈殿化して、目的
 物を得た。

白色アモルファス粉末 収量1.557g 収率97%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.44 (1H, dd, J = 10.3 Hz, 13.5 Hz), 2.88 (1H, dd,
 25 J = 2.9 Hz, 13.9 Hz), 3.28 (1H, ddd, J = 3.2 Hz, 5.1 Hz, 10.2 Hz), 4.64 (1H,
 d, J = 5.2 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.37
 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3350-2750,
 2224, 1605, 1507, 1221, 1044, 828 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₆H₁₅FN₂O·0.2H₂O: C,
 70.16; H, 5.67; N, 10.23. Found: C, 70.55; H, 5.84; N, 9.95.

2) N- [(1 R S, 2 S R) -1- (4-シアノベンジル) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド
 (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-3- (4-シアノフェニル) -1- (4-フルオロフェニル) プロパン-1-オール 0. 168 g (0. 622 ミリモル)、4-フルオロ-
 5 1-ナフトエ酸 0. 12 g (0. 62 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0. 10 g (0. 62 ミリモル) をアセトニトリル 10 mL 中で攪拌しながら 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0. 1
 10 2 g (0. 62 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 217 g 収率 79%

mp 248-249°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.93 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.4 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 3.4 Hz, 13.6 Hz), 4.64-4.79 (1H, m), 4.94 (1H, t, J = 4.6 Hz), 5.42 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.02-7.12 (3H, m), 7.20 (1H, dd, J = 5.5 Hz, 7.7 Hz), 7.37-7.58 (9H, m), 7.78 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 7.6 Hz); IR (KBr) 3476, 3291, 2232, 1642, 1626, 1603, 1537, 1508, 1225, 847 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₃₀F₂N₂O₂: C, 73.29; H, 4.56; N, 6.33. Found: C, 73.08; H, 4.43; N, 6.10.

20 実施例 154

4-フルオロ-N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- (4-イソプロピルベンジル) エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド
 1) 3- (4-フルオロフェニル) -2- (4-イソプロピルベンジル) -3-オキソプロピオン酸エチル
 25 (4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 23. 21 g (110. 4 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 150 mL 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 4. 42 g (110 ミリモル) を加え、そのまま 0. 5 時間攪拌した。4-イソプロピルベンジルクロリド 18. 6 g (110 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 50 mL 溶液を室温で加え、70°C で一晩攪拌した。反応液を水

に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量21.01g 収率56%

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.20 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.78-2.91 (1H, m), 3.28 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.55 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.06-7.26 (6H, m), 7.98 (2H, dd, $J = 5.7$ Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 2961, 1738, 1688, 1599, 1508, 1271, 1235, 1159, 849 cm^{-1}
- 2) (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-
- 10 イソプロピルベンジル)プロピオン酸エチル

- 塩化亜鉛8.41g (61.7ミリモル)をジエチルエーテル100m1中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム4.67g (123ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル10.57g (30.87ミリモル)のジエチルエーテル50m1溶液を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量8.433g 収率79%

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.20 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.71-3.09 (4H, m), 3.80-4.96 (2H, m), 5.00 (1H, s), 6.94-7.11 (6H, m), 7.37 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3445, 2961, 1726, 1713, 1510, 1225, 1157, 1032, 837 cm^{-1}
- 3) (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルベンジル)プロピオン酸
- (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-イソ

プロピルベンジル) プロピオン酸エチル 8. 267 g (24. 00ミリモル) のメタノール 40 mL 一テトラヒドロフラン 50 mL 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 48. 0 mL (48. 0 ミリモル) を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。

- 5 集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 6. 275 g 収率 83 %

mp 147-148°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.78-3.09 (4H, m), 5.04 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.98-7.12 (6H, m), 7.36 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3330, 3050-2600, 1690, 1518, 1240, 1221, 1196, 849, 839 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₂₁FO₃: C, 72.13; H, 6.69. Found: C, 72.03; H, 6.55.

4) (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-イソプロピルベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

15 (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルベンジル) プロピオン酸 6. 128 g (19. 37 ミリモル) のテトラヒドロフラン 80 mL 溶液にトリエチルアミン 4. 05 mL (29. 1 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 5. 86 g (21. 3 ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 1/1)、トルエン-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 5. 680 g 収率 94 %

mp 185-186°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.10-2.30 (2H, m), 2.80-2.94 (1H, m), 4.20 (1H, ddd, J = 4.2 Hz, 7.8 Hz, 10.4 Hz), 4.90 (1H, br s), 5.79 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.09-7.18 (4H, m), 7.37 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3262, 2961, 1738, 1514, 1231, 1009, 855 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₂₀FNO₂: C, 72.82; H, 6.43; N, 4.47. Found: C, 72.68; H, 6.30; N, 4.65.

5) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-イソ

プロピルフェニル) プロパン-1-オール

(4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -4- (4-イソプロピルベンジル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 5. 503 g (17. 56ミリモル) と水酸化ナトリウム 2. 81 g (70. 2ミリモル) をエタノール 40 ml - 水 3 ml 中で、7時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、室温で10分間攪拌した。生じた沈殿をろ過して集め、水で洗浄して、目的物を得た。

白色結晶 収量 4. 097 g 収率 81%

mp 74-75°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.29 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 13.8 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 13.2 Hz), 2.80-2.94 (1H, m), 3.26 (1H, ddd, J = 3.5 Hz, 4.8 Hz, 10.5 Hz), 4.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.03-7.17 (6H, m), 7.37 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3627, 3349, 3281, 3150-2700, 1507, 1219, 1042, 855, 924 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₂₂FNO·0.2H₂O: C, 74.30; H, 7.76; N, 4.81. Found: C, 74.38; H, 7.80; N, 4.65.

6) 4-フルオロ-N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- (4-イソプロピルベンジル) エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド

(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- (4-イソプロピルフェニル) プロパン-1-オール 0. 164 g (0. 571ミリモル) 、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0. 11 g (0. 57ミリモル) 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 8.7 mg (0. 57ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0. 11 g (0. 57ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 211 g 収率 80%

mp 189-192°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.77-3.06 (3H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 4.95 (1H, t, J = 4.2 Hz), 5.33 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.99-7.24 (8H, m), 7.37-7.65 (6H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.6

Hz); IR (KBr) 3299, 2959, 1642, 1626, 1539, 1512, 1227, 835 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₇F₂NO₂: C, 75.80; H, 5.92; N, 3.05. Found: C, 75.67; H, 5.77; N, 2.87.

実施例 15 5

N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-イソプロピルフェニル)プロパン-1-オール 0.219 g (0.762 ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.14 g (0.7 10 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.12 g (0.76 ミリモル)をアセトニトリル 10 mL 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.15 g (0.76 ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。

15 得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.294 g 収率 84%

mp 168-169°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.23 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.95-2.06 (2H, m), 2.14-2.23 (2H, m), 2.61-2.76 (3H, m), 2.86 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 20 14.0 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 13.6 Hz), 4.14 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.61-4.74 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.1 Hz), 5.63 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.93 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.3 Hz), 6.24 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.00-7.18 (8H, m), 7.42 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3291, 1638, 1534, 1512, 1225, 1038, 826 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₃₂FNO₂: C, 78.75; H, 7.05; 25 N, 3.06. Found: C, 78.66; H, 6.98; N, 3.06.

実施例 15 6

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-2-ヒドロキシエチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) 安息香酸 (10. 5 g, 50. 7
 ミリモル) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液にボラン 1 M テトラヒドロフラン溶液 (63 ml, 63 ミリモル) を加えて室温で 8 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 (100 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液
 5 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジルアルコール (10. 3 g, 90% 純度, 94%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.91 (1H, t, J = 5.4 Hz), 4.78 (2H, d, J = 5.4 Hz), 7.16-7.30
 10 (2H, m), 7.59 (1H, t, J = 7.6 Hz).

2) 3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジルアルコール (10 g, 5
 ミリモル) のクロロホルム (20 ml) 溶液に塩化チオニル (18. 5 ml, 2
 57 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲ
 ルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、3-フ
 15 ルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジルクロリド (9. 52 g, 87%) を得
 た。

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1634, 1589, 1512, 1435.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.58 (2H, s), 7.20-7.32 (2H, m), 7.60 (1H, t, J = 7.6 Hz).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (8. 9 g, 4
 20 2. 3 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウ
 ム (60% 油性, 1. 69 g, 42. 3 ミリモル) を氷冷下加え、室温で 30 分攪
 拌した。反応液の中に 3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジルプロミド
 (9. 0 g, 42. 3 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を
 滴下し、反応液を室温で 3 時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、
 25 酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、
 無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト
 グラフィー (トルエン : ヘキサン = 1 : 1 - トルエン) で精製し、ジイソプロピル
 エーテル-ヘキサンから再結晶させて 3-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フ
 ルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-3-オキソプロピオン酸エ

チル (10.8 g, 66%) を得た。

mp 56-57°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1688, 1630, 1599, 1508.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₅O₃F₅: C, 59.07; H, 3.91

5 Found: C, 59.10; H, 3.68.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.37 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.02-7.20 (4H, m), 7.50 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.96-8.10 (2H, m).

4) 塩化亜鉛 (7.06 g, 51.8ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml)
10 1) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3.92 g, 103.5ミリモル) を加えて
室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-2-
(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル-3-オキソプロ
ピオン酸エチル (1.0 g, 2.5.9ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶
液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチ
15 し、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽
出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。
残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、(2RS,
3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメ
チル)フェニル)メチル-3-ヒドロキシプロピオノン酸エチル (10.0 g, 99%)
20 を無色油状物として得た。

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1715, 1632, 1607, 1584.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₇O₃F₅: C, 58.77; H, 4.41

Found: C, 58.54; H, 4.51.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.86-3.10 (4H, m), 3.91 (2H, q,
25 J = 7.2 Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 6.90-7.10 (4H, m), 7.30-7.50 (3H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル-3-ヒドロキシプロピオノン酸エチル (9.9 g, 25.5ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (25.5 ml, 51.0ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反

応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-3-ヒドロキシプロピオン酸(8.3g, 90%)を得た。

mp 74-75°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1713, 1632, 1607, 1586, 1512, 1435.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80-3.16 (3H, m), 5.09 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.88-7.12 (4H, m), 7.30-7.52 (3H, m).

10 6) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-3-ヒドロキシプロピオン酸(7.0g, 19.4ミリモル)のテトラヒドロフラン(180ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(4.6ml, 21.4ミリモル)とトリエチルアミン(4.1ml, 29.2ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(5.26g, 76%)を得た。

mp 122-123°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1759, 1632, 1611, 1586, 1514, 1435.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₂O₂F₆N: C, 57.15; H, 3.39; N, 3.92

Found: C, 57.18; H, 3.39; N, 3.75.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.35 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.22-4.36 (1H, m), 5.44 (1H, s), 5.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.80-6.96 (2H, m), 7.04-7.20 (2H, m), 7.22-7.42 (2H, m), 7.46-8.00 (1H, m).

7) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(4.

0 g, 1 l, 2ミリモル) のエタノール (70 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7. 0 ml, 56 ミリモル) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物 5 を酢酸エチルへキサンから再結晶させて、(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (3. 21 g, 87%)を得た。

mp 86-87°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1630, 1590, 1508, 1433, 1331.

10 Anal. Calcd for $C_{16}H_{14}F_5NO$: C, 58.01; H, 4.26; N, 4.23

Found: C, 58.02; H, 4.29; N, 4.00.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (1H, dd, $J = 13.6, 10.2$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 13.6, 2.6$ Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J = 5.2$ Hz); 6.96-7.16 (4H, m), 7.30-7.42 (2H, m), 7.44-7.58 (1H, m).

15 8) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.21 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (230 mg, 1.21 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (347 mg, 1.81 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (185 mg, 1.21 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物 (525 mg, 86%)を得た。

20 25 mp 212-213°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640, 1626, 1599, 1514, 1435, 1325.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{19}F_6NO_2 \cdot 0.1H_2O$: C, 64.19; H, 3.83; N, 2.77

Found: C, 63.97; H, 3.83; N, 2.52.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82-3.16 (3H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 5.12 (1H, d, $J = 3.6$

Hz), 6.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00-7.30 (6H, m), 7.40-7.62 (5H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.11 (1H, d, J = 7.8 Hz).

実施例 157

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-4-5 (トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-2-ヒドロキシエチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.21 ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (2 10 6.9 ml, 1.81 ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (486 mg, 87%)を得た。

mp 126-127°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1632, 1510, 1435, 1325.

Anal. Calcd for $C_{25}H_{22}F_5NO_2$: C, 64.79; H, 4.78; N, 3.02

Found: C, 64.61; H, 4.77; N, 2.80.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32-2.44 (2H, m), 2.58-2.80 (2H, m), 2.88 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.00 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.26-4.42 (1H, m), 4.76-4.84 (1H, m), 5.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.78-6.90 (2H, m), 7.00-7.50 (10H, m).

実施例 158

4-フルオロ-N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 4-(フェニルオキシ)安息香酸 (10.4 g, 48.7 ミリモル) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液にボラン 1M テトラヒドロフラン溶液 (63 ml, 63 ミリモル) を室温で加え、終夜攪拌した。反応液に 1N 塩酸を加えクエンチし、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンより再結晶させて、(4-(フェニルオキシ)フェニル)メタノール(8.51g, 87%)を得た。

mp 48-49°C

5 IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1590, 1507, 1489, 1240.

Anal. Calcd for C₁₃H₁₂O₂: C, 77.98; H, 6.04

Found: C, 77.94; H, 5.74.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.67 (1H, brs), 4.67 (2H, d, J = 4.0 Hz), 6.96-7.18 (5H, m), 7.22-7.40 (4H, m).

10 2) (4-(フェニルオキシ)フェニル)メタノール(8g, 40.0ミリモル)のクロロホルム(20m1)溶液に塩化チオニル(36m1, 500ミリモル)を加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、1-(クロロメチル)-4-(フェニルオキシ)ベンゼン(8.1g, 93%)を得た。

15 IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1590, 1507, 1489, 1240.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.93 (1H, brs), 4.57 (2H, s), 6.80-7.40 (9H, m).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(6.49g, 30.9ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン(50m1)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 1.23g, 30.9ミリモル)を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に1-(クロロメチル)-4-(フェニルオキシ)ベンゼン(8.1g, 37.0ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン(50m1)溶液を滴下し、反応液を終夜加熱還流した。反応液を水(200m1)の中に注ぎ、酢酸エチル(200m1×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

20 (トルエン:ヘキサン=1:1-トルエン)で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチルプロピオン酸エチル(7.76g, crude, 64%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.30 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.80-7.40 (11H, m), 7.90-8.08

(2H, m).

- 4) 塩化亜鉛 (5. 39 g, 39. 6ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3. 00 g, 79. 1ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (7. 76 g, 19. 8ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6. 66 g, 85%) を無色油状物として得た。

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1726, 1590, 1507, 1489.

- 15) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.90-3.00 (4H, m), 3.91 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.00 (1H, brs), 6.82-7.20 (9H, m), 7.24-7.42 (4H, m).
 5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6. 6 g, 16. 7ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (16. 7 ml, 33. 4ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5. 8 g, 95%) を得た。

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1713, 1590.

Anal. Calcd for C₂₂H₁₆FO₄: C, 72.12; H, 5.23

Found: C, 72.20; H, 5.23.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90-3.08 (3H, m), 3.92 (1H, s), 5.05 (1H, d, J = 4.4 Hz),

6.80-7.20 (9H, m), 7.30-7.44 (4H, m).

- 6) (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5. 5 g, 15. 0 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3. 56 ml, 16. 5 ミリモル) とトリエチルアミン (3. 15 ml, 22. 5 ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1 - 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3. 74 g, 69%)を得た。

mp 144-145°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1755, 1590, 1505.

- 15) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.16-2.30 (2H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 5.14 (1H, s), 5.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.80-7.42 (13H, m).
- 7) (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2. 5 g, 6. 88 ミリモル) のエタノール (20 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (4. 20 ml, 3. 4, 4 ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (2. 2 g, 95%)を得た。

25) IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1590, 1507, 1489, 1238.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00-2.40 (2H, m), 3.93 (1H, s), 5.11 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.80-7.40 (13H, m).

8) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (353 mg, 1. 05 ミリモル) の

アセトニトリル（20m1）溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸（200mg, 1.05ミリモル）および1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩（302mg, 1.58ミリモル）および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール（161mg, 1.05ミリモル）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水（100m1）で希釈し、酢酸エチル（100m1×2）で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4:1-1:1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（166mg, 31%）を得た。

mp 104-105°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1626, 1601, 1590, 1507, 1489.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.75 (1H, dd, J = 14.4, 11.0 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 3.64-3.70 (1H, m), 4.70-4.88 (1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90-7.60 (17H, m), 7.78-7.86 (1H, m), 8.09 (1H, d, J = 7.8 Hz).

実施例159

N-（1RS, 2SR）-（2-（4-フルオロフェニル）-2-ヒドロキシ-1-（（4-（フェニルオキシ）フェニル）メチル）エチル）-3-フェニルプロパンアミド（1RS, 2SR）-2-アミノ-1-（4-フルオロフェニル）-3-（4-（フェニルオキシ）フェニル）-1-プロパノール（550mg, 1.63ミリモル）の酢酸エチル（20m1）溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド（360m1, 2.45ミリモル）および飽和重曹水（20m1）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水（100m1）で希釈し、酢酸エチル（100m1×2）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4:1-1:1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物（152mg, 20%）を得た。

mp 108-110°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1605, 1507, 1489.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.24-2.40 (2H, m), 2.40-3.00 (5H, m), 4.30-4.44 (1H, m), 4.76-4.84 (1H, m), 5.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.80-7.36 (18H, m).

実施例 160

4-フルオロ-N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) (3-(フェニルオキシ)フェニル)メタノール (10 g, 49.4ミリモル) のクロロホルム (20 ml) 溶液に塩化チオニル (36 ml, 500ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、1-(クロロメチル)-3-(フェニルオキシ)ベンゼン (10.7 g, 98%)を得た。

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1584, 1487, 1445.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.53 (2H, s), 6.80-7.40 (9H, m).
 2) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (7.2 g, 34.3ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.37 g, 34.3ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に1-(クロロメチル)-3-(フェニルオキシ)ベンゼン (9.0 g, 41.6ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を終夜加熱還流した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン=1:1-トルエン) で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (10.2 g, crude, 76%)を得た。

25) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.29 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.55 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.70-7.40 (11H, m), 7.90-8.04 (2H, m).

3) 塩化亜鉛 (7.08 g, 51.9ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3.93 g, 103.9ミリモル) を加えて

室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(10.2g, 26.0ミリモル)のジエチルエーテル(50m1)溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200m1)を加え、酢酸エチル(300m1×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(5.26g, 51%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728, 1715, 1582, 1487.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.82-3.04 (4H, m), 3.89 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.00 (1H, brs), 6.78-7.40 (13H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(5.26g, 13.3ミリモル)のメタノール(40m1)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(13.4m1, 26.8ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200m1×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(2.31g, 47%)を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1584, 1510, 1487.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.84-3.06 (4H, m), 5.04 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.76-7.40 (13H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(2.2g, 6.00ミリモル)のテトラヒドロフラン(60m1)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(1.42m1, 6.60ミリモル)とトリエチルアミン(1.26m1, 9.00ミリ

モル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200m1)を加えて酢酸エチル(200m1×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(1.69g, 77%)を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1608, 1584.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.32 (2H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 5.13 (1H, s), 5.77 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.60-7.40 (13H, m).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(877mg, 2.41ミリモル)のエタノール(10m1)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(1.51m1, 12.1ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(100m1)で希釈し、酢酸エチル(100m1×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール(83.1mg, 100%)を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1582, 1507, 1487, 1445.

20) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (1H, dd, $J = 13.6, 10.2$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 13.6, 3.0$ Hz), 3.18-3.36 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 6.78-7.40 (13H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール(300mg, 0.89ミリモル)のアセトニトリル(20m1)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(169mg, 0.89ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(256mg, 1.33ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(136mg, 0.89ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100m1)で希釈し、酢酸エチル(100m1×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗

浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4:1-1:1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（148mg, 33%）を得た。

mp 120-121°C

5 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1626, 1601, 1584.

Anal. Calcd for $C_{32}H_{26}F_2NO_3$: C, 75.43; H, 4.95; N, 2.75

Found: C, 75.33; H, 5.05; N, 2.54.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.73 (1H, dd, J = 14.4, 10.6 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 3.60-3.64 (1H, m), 4.66-4.82 (1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.80-7.36 (13H, m), 7.38-7.62 (4H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.8 Hz).

実施例 1 6 1

N- (1 R S, 2 S R) - (2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- ((3- (フェニルオキシ) フェニル) メチル) エチル) -3-フェニルプロパンアミド (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- (3- (フェニルオキシ) フェニル) -1-プロパノール (550mg, 1.63ミリモル) の酢酸エチル (20ml) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (360ml, 2.45ミリモル) および飽和重曹水 (20ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4:1-1:1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (422mg, 55%)を得た。

mp 91-93°C

25 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1584, 1510, 1487, 1447.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22-2.90 (6H, m), 4.22-4.42 (1H, m), 4.81 (1H, s), 5.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.62-7.40 (18H, m).

実施例 1 6 2

1, 1-ジメチルエチル (1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒド

ロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)エチルカルバメート

- 1) トリフルオロアセト酢酸エチル(75 g, 407ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(200 ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 16.3 g, 407ミリモル)を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中にクロロアセトン(43.3 g, 469ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(50 ml)溶液を滴下し、さらにヨウ化カリウム(800 mg, 4.8ミリモル)を加え、反応液を終夜加熱還流した。反応液を水(500 ml)の中に注ぎ、ジエチルエーテル(500 ml × 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を減圧下蒸留し、4-オキソ-2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)吉草酸エチル(40.5 g, 41%)を得た。
IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1742, 1723.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.22 (3H, s), 3.26 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.10-4.50 (3H, m).
- 15 bp 110-125°C/0.1 mmHg
2) 4-オキソ-2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)吉草酸エチル(40 g, 167ミリモル)のトルエン(250 ml)溶液にp-トルエンスルホン酸(3 g, 16ミリモル)を加え、ディーンスターク装置で水を除きながら終夜加熱還流した。反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し5-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3-フランカルボン酸エチル(25.8 g, 70%)を得た。
IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1732, 1574.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.35 (3H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.62 (1H, s).
- 25 3) 5-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3-フランカルボン酸エチル(25 g, 113ミリモル)のエタノール(200 ml)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(61.9 ml, 123.8ミリモル)を加え、45分間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(150 ml)で希釈し、さらに6規定塩酸をpHが約5になるまで徐々に加えた。析出した結晶をろ取し、水で洗浄して5-メチル-2-(トリフ

ルオロメチル) -3-フランカルボン酸 (20. 5 g, 94%) を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1711, 1574.

mp 118-119°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 6.52 (1H, s).

5 4) 5-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3-フランカルボン酸 (20 g, 1
0.3ミリモル) のキノリン (36 ml) 溶液に硫酸銅 (I) (.1 g, 6.3ミリモ
ル) を加え、窒素をバーリングしながら 230°Cのオイルバスに気体が発生しなく
なるまで浸けた。発生した気体を集め、さらに再蒸留して 2-メチル-5-(トリフ
ルオロメチル) フラン (8.34 g, 54%) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 6.05 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.60 (1H, d, $J =$
2.2 Hz).

bp 80-85°C/760mmHg (Lit. 81-82°C, J. Heterocyclic Chem., 5, 95 (1968))

5) 2-メチル-5-(トリフルオロメチル) フラン (4 g, 26.6ミリモル)
のクロロホルム (60 ml) 溶液にN-プロモスクシンイミド (5.2 g, 29.
15 3ミリモル) および 2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (220 mg, 1.
33ミリモル) を加えた。反応液を 15 分間加熱還流し、反応液を冷却後、水 (2
0.0 ml) の中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で
洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、2-(プロモメチル)-5-(ト
リフルオロメチル) フラン (4.79 g, 78%) を得た。

20 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1688, 1599, 1559.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.46 (2H, s), 6.45 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.75 (1H, d, $J =$
3.8 Hz).

6) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (5.0 g, 2
4ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (40 ml) 溶液に水素化ナトリウム (6
25 0%油性, 576 mg, 24ミリモル) を氷冷下加え、室温で 1 時間攪拌した。反
応液の中に 2-(プロモメチル)-5-(トリフルオロメチル) フラン (6 g, 26
ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温
で終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、飽和重曹水を加え、酢酸
エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無

水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)プロピオン酸エチル(4.5g, 52%)を得た。

5 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1688, 1599, 1559.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.14-3.50 (2H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.73 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.15 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.60-6.66 (1H, m), 7.08-7.30 (3H, m), 7.98-8.10 (2H, m).

7) 塩化亜鉛(3.35g, 24.6ミリモル)のジエチルエーテル(70m1)
10 溶液に水素化ホウ素ナトリウム(1.86g, 49.1ミリモル)を加えて室温で
30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-
2-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)プロピオン酸エチル
(4.40g, 12.3ミリモル)のジエチルエーテル(30m1)溶液を加えて
室温で2時間攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水
15 (100m1)を加え、酢酸エチル(100m1×2)で抽出した。抽出液を水および
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、
(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(5-(ト
リフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)プロピオン酸エチル(3.46g, 7
20 8%)を得た。

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1717, 1607, 1561.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.06 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.90-3.22 (4H, m), 4.00 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.00-5.08 (1H, m), 6.05 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.58-6.64 (1H, m), 6.98-7.10 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

25 8) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(5-
-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)プロピオン酸エチル(3.3g,
9.16ミリモル)のメタノール(9.2m1)溶液に、2規定水酸化ナトリウム
水溶液(9.2m1, 18.4ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を
1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチル(100m1×2)で抽出した。抽出液を水お

および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて (2 R S, 3 R S) -3- (4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラン)メチル) プロピオン酸 (2. 43 g, 80%)を得た。

5 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1715, 1563, 1513.

mp 86-87°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.92-3.22 (3H, m), 5.13 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.06 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.60-6.68 (1H, m), 7.00-7.16 (2H, m), 7.30-7.44 (2H, m).

9) (2 R S, 3 R S) -3- (4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5- (トリフルオロメチル)-2-フラン)メチル) プロピオン酸 (2. 33 g, 7.01 ミリモル) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1. 66 ml, 7.71 ミリモル) とトリエチルアミン (1. 47 ml, 10.5 ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル)-4-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラン)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1. 78 g, 77%)を得た。

15) IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1759, 1611, 1559, 1514.

mp 177-179°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.30-2.58 (2H, m), 4.32-4.50 (1H, m), 5.67 (1H, brs), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.02-7.20 (2H, m), 7.24-7.40 (2H, m).

10) (4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル)-4-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラン)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1. 60 g, 4.86 ミリモル) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に二炭酸ジ-t-ブチル (1. 27 g, 5.83 ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (60 mg, 0.49 ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液を濃縮後、水 (30 ml)

で希釈し、酢酸エチル（30m1×2）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1）で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて（4RS, 5SR）-5-（4-フルオロフェニル）-2-オキソ-4-（（5-（トリフルオロメチル）-2-フラニル）メチル）-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル（1.99g, 95%）を得た。

- IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1823, 1728, 1615, 1559.
- mp 134-135°C
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55 (9H, s), 2.70-2.98 (2H, m), 4.86-4.98 (1H, m), 5.52 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.70 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.46-6.52 (1H, m), 6.94-7.06 (2H, m), 7.12-7.22 (2H, m).
- 11) （4RS, 5SR）-5-（4-フルオロフェニル）-2-オキソ-4-（（5-（トリフルオロメチル）-2-フラニル）メチル）-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル（1.91g, 4.45ミリモル）のメタノール（10.7m1）に0.5Nの水酸化ナトリウムメタノール溶液（10.7m1, 5.35ミリモル）を氷冷下加え、室温で10分攪拌した。反応液に水（50m1）を加え、酢酸エチル（50m1×2）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物（1.79g, 100%）を得た。

20 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1692, 1561, 1510.

mp 111-112°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (9H, s), 2.78-2.90 (2H, m), 3.12 (1H, brs), 4.02-4.20 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.92 (1H, brs), 6.12 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.62-6.68 (1H, m), 7.00-7.12 (2H, m), 7.28-7.42 (2H, m).

25 実施例 163

4-フルオロ-N-（（1RS, 2SR）-2-（4-フルオロフェニル）-2-ヒドロキシ-1-（（5-（トリフルオロメチル）-2-フラニル）メチル）エチル）-1-ナフトレンカルボキサミド

1) 1, 1-ジメチルエチル（1RS, 2SR）-2-（4-フルオロフェニル）-

2-ヒドロキシ-1-((5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)エチルカルバメート(1.70 g, 4.21ミリモル)にトリフルオロ酢酸(15 ml)を0°Cで加え、10分攪拌した。反応液を濃縮後、水(20 ml)で希釈し、酢酸エチル(20 ml × 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)-1-プロパノール(1.30 g, 100%)を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1605, 1558, 1510.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.07 (2H, brs), 2.56 (1H, dd, $J = 15.0, 9.8 \text{ Hz}$), 2.78 (1H, dd, $J = 15.0, 3.6 \text{ Hz}$), 3.32-3.46 (1H, m), 4.66 (1H, d, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 6.12 (1H, d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 6.62-6.70 (1H, m), 7.00-7.12 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).
- 2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)-1-プロパノール(300 mg, 0.99ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(1.88 mg, 0.99ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(283 mg, 1.48ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(151 mg, 0.99ミリモル)を加えて室温で終夜20攪拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(1.91 mg, 41%)を得た。

25 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1643, 1601, 1512.

mp 153-154°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.54 (2H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 3.23 (1H, d, $J = 3.4 \text{ Hz}$), 4.68-4.86 (1H, m), 5.06-5.12 (1H, m), 6.12-6.28 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J = 2.2 \text{ Hz}$), 7.00-7.16 (3H, m), 7.32-7.62 (5H, m), 8.00-8.20 (2H, m).

実施例 164

N-((1R,S,2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

- 5 (1R,S,2S,R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)-1-プロパノール(300mg, 0.99ミリモル)の酢酸エチル(10ml)溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド(220ml, 1.48ミリモル)および飽和重曹水(10ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。
- 10 抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(321mg, 75%)を得た。

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1645, 1559, 1510.

mp 91-92°C

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.32-2.60 (2H, m), 2.73 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.80-3.00 (2H, m), 3.10 (1H, s), 4.30-4.48 (1H, m), 4.76-4.84 (1H, m), 5.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.58-6.64 (1H, m), 6.92-7.10 (2H, m), 7.10-7.36 (7H, m).

実施例 165

- 20 N-[(1R,S,2S,R)-1-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

- 1) 4-(ジフルオロメチル)安息香酸メチル
(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド 12.8g (79.4ミリモル)
25 のトルエン 30ml 溶液に -78°C で 4-ホルミル安息香酸メチル 10.86g (6.15ミリモル) のトルエン 50ml 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、攪拌した後、トルエン層を分離した。水層は酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して

(ヘキサン/酢酸エチル=20/1-15/1)、目的物を得た。

淡黄色固体 収量9. 671 g 収率79%

mp 37-38°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.95 (3H, s), 6.69 (1H, t, J = 56.2 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.13 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 1728, 1437, 1283, 1219, 1113, 1074, 1034, 1020 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₉H₈F₂O₂: C, 58.07; H, 4.33. Found: C, 58.31; H, 4.24.

2) 4-(ジフルオロメチル)ベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム2.86 g (75.3ミリモル) のテトラヒドロフラン50m1懸濁液に、氷冷下、4-(ジフルオロメチル)安息香酸メチル9.3 g (50.18ミリモル) のテトラヒドロフラン50m1溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水3m1、15%水酸化ナトリウム水溶液3m1、水8m1を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。

無色液体 収量7.948 g 収率100%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.78 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.76 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.65 (1H, t, J = 56.4 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz); IR (neat) 3330, 1379, 1221, 1074, 1019 cm⁻¹

3) 2-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル

4-(ジフルオロメチル)ベンジルアルコール2.65 g (16.7ミリモル)、トリエチルアミン3.50m1 (25.1ミリモル) の酢酸エチル40m1溶液に氷冷下塩化メタンスルホニル2.11 g (18.4ミリモル) の酢酸エチル10m1溶液を滴下し、そのまま10分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。

(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル3.516 g (16.73ミリモル) の

1, 2-ジメトキシエタン 3.0 m l 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.67 g (16.7 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得たメタヌスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 1.0 m l 溶液を室温で加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 5 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 1.5 / 1 - 9 / 1) 、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 3.044 g 収率 52%

mp 54-55°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.36 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.59 (1H, t, J = 56.4 Hz), 7.12 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.00 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 1721, 1684, 1597, 1327, 1281, 1231, 1177, 1155, 1024, 847 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3$: C, 65.14; H, 4.89. Found: C, 65.21; H, 4.82.

15 4) (2RS, 3RS)-2-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル

塩化亜鉛 2.17 g (16.0 ミリモル) をジエチルエーテル 5.0 m l 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 1.21 g (31.9 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、20 水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル 2.794 g (7.975 ミリモル) のジエチルエーテル 3.0 m l 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6 / 1 - 3 / 1) 、目的物を得た。

無色液体 収量 2.800 g 収率 100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.90 (1H, d, J = 2.8 Hz),

2.93–3.06 (3H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 4.6 Hz), 6.59 (1H, t, J = 56.6 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.34–7.41 (4H, m); IR (neat) 3445, 1725, 1715, 1510, 1377, 1223, 1026, 839 cm⁻¹

5 5) (2R S, 3R S) -2-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸

(2R S, 3R S) -2-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル 2.739 g (7.774ミリモル) のメタノール 20m l – テトラヒドロフラン 20m l 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 15.5m l (15.5ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 2.232 g 収率 89%

mp 132–133°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.95–3.10 (3H, m), 5.06 (1H, s), 6.60 (1H, t, J = 56.6 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.33–7.40 (4H, m); IR (KBr) 3349, 3020–2550, 1694, 1514, 1238, 1022, 841 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₅F₃O₃: C, 62.96; H, 4.66. Found: C, 63.04; H, 4.85.

6) (4R S, 5S R) -4-(ジフルオロメチル)ベンジル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(2R S, 3R S) -2-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 2.060 g (6.352ミリモル) のテトラヒドロフラン 40m l 溶液にトリエチルアミン 1.33m l (9.53ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 1.92 g (6.99ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 – 1/1)、ジエチルエーテル–ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1.888 g 収率 93%

mp 161–162°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.22–2.38 (2H, m), 4.25 (1H, dt, J

- = 4.8 Hz, 8.7 Hz), 5.02 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.61 (1H, t, J = 56.4 Hz), 7.09-7.19 (4H, m), 7.34 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3250, 1734, 1516, 1383, 1229, 1076, 1032, 849 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₄F₃NO₂: C, 63.55; H, 4.39; N, 4.36. Found: C, 63.63; H, 4.42; N, 4.16.
- 5 7) (1R S, 2S R) -2-アミノ-3-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール
 (4R S, 5S R) -4-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 1. 705 g (5.307ミリモル)
 10 と水酸化ナトリウム 0.85 g (21.2ミリモル) をエタノール 20 ml 一水 1 ml 中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
 白色結晶 収量 1.268 g 収率 81%
 15 mp 89-90°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.40 (1H, dd, J = 10.3 Hz, 13.1 Hz), 2.84 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.24-3.34 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.621 (1H, t, J = 56.6 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3350, 2870, 1593, 1508, 1381, 1215, 1047, 1001, 829 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₆H₁₆F₃NO: C, 65.08; H, 5.46; N, 4.74. Found: C, 65.10; H, 5.72; N, 4.47.
- 20 8) N-[(1R S, 2S R) -1-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド
 (1R S, 2S R) -2-アミノ-3-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール 0.167 g (0.566ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.57ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 87 mg (0.57ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.57ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸

エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0. 222 g 収率84%

5 mp 212-213°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.84-3.05 (2H, m), 4.71-4.85 (1H, m), 4.97-5.16 (2H, m), 6.63 (1H, t, J = 56.4 Hz), 6.98-7.63 (14H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3274, 1642, 1626, 1537, 1512, 1229, 1030, 837 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₁F₄NO₂: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 69.11; H, 4.72; N, 2.74.

10 実施例 166

N-[(1R S, 2S R)-1-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

1) 4-(1, 1-ジフルオロエチル)安息香酸メチル

15 (ジエチルアミノ) サルファートリフルオリド 10. 6 g (66. 1ミリモル) のトルエン 30mL 溶液に -78°C で 4-アセチル安息香酸メチル 10. 58 g (55. 04ミリモル) のトルエン 50mL 溶液を加え、室温で 1週間、50°C で 1 日間攪拌した。反応液にさらに (ジエチルアミノ) サルファートリフルオリド 5. 32 g (33. 0ミリモル) を追加し、60°C で 3 日間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、攪拌した後、トルエン層を分離した。水層は酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量3. 958 g 収率34%

25 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.93 (3H, t, J = 18.1 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (neat) 1721, 1277, 1101 cm⁻¹

2) 4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム 1. 03 g (27. 3ミリモル) のテトラヒドロフ

ラン 30 ml 懸濁液に、氷冷下、4-(1, 1-ジフルオロエチル) 安息香酸メチル 3.894 g (18.18ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水 1 ml、15%水酸化ナトリウム水溶液 1 ml、水 2.5 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウム 5 を分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 2.700 g 収率 86%

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.72 (1H, t, J = 5.8 Hz), 1.92 (3H, t, J = 18.1 Hz), 4.74 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 3330, 1296, 1175, 918 cm⁻¹
- 3) 2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル
- 15 4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジルアルコール 2.65 g (15.4ミリモル)、トリエチルアミン 3.22 ml (23.1ミリモル) の酢酸エチル 40 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホニル 1.94 g (1.6.9ミリモル) の酢酸エチル 10 ml 溶液を滴下し、そのまま 1 分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。
- 20 (4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 3.235 g (15.39ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.62 g (15.4ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 1.0 ml 溶液を室温で加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
- 25 白色結晶 収量 2.790 g 収率 50%

mp 56–57°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.12 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.88 (3H, t, $J = 18.2$ Hz), 3.35 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.57 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.13 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.00 (2H, dd, $J = 5.4$ Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 1719, 5 1678, 1599, 1300, 1231, 1154, 924, 847 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_3$: C, 65.93; H, 5.26. Found: C, 66.03; H, 5.28.

4) (2R S, 3R S)-2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニ酸エチル

塩化亜鉛1. 91 g (14.0ミリモル)をジエチルエーテル50m1中で搅拌10しながら水素化ホウ素ナトリウム1. 06 g (28.1ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間搅拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル2. 556 g (7.015ミリモル)のジエチルエーテル30m1溶15液を室温で加え、そのまま2時間搅拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1–3/1)、目的物を得た。

20 無色液体 収量2. 615 g 収率100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.92 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.88 (3H, t, $J = 18.2$ Hz), 2.91 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 2.94–3.12 (3H, m), 3.88 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.02 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 7.05 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.35–7.41 (4H, m); IR (neat) 3461, 1717, 1510, 1298, 1225, 1177, 1159, 25 837 cm^{-1}

5) (2R S, 3R S)-2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニ酸

(2R S, 3R S)-2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオニ酸エチル2. 489 g (6. 79

3ミリモル) のメタノール 20m1 - テトラヒドロフラン 20m1 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 13.6m1 (13.6ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。

5 残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1.986g 収率 86%

mp 127-128°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.89 (3H, t, J = 18.1 Hz), 2.89-3.10 (3H, m), 5.06 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33-7.39 (4H, m); IR (KBr) 3330, 3010-2550, 1688, 1518, 1300, 10 1240, 1225, 1198, 839 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₇F₃O₃: C, 63.90; H, 5.06. Found: C, 64.09; H, 5.03.

6) (4RS, 5SR)-4-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
(2RS, 3RS)-2-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 1.836g (5.427ミリモル) のテトラヒドロフラン 40m1 溶液にトリエチルアミン 1.13m1 (8.14ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 1.64g (5.97ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1), ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1.704g 収率 94%

mp 205-206°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.90 (3H, t, J = 18.2 Hz), 2.19-2.40 (2H, m), 4.23 (1H, dt, J = 5.3 Hz, 8.7 Hz), 4.92 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.14 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.0 Hz, 8.4 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 3245, 1732, 1385, 1300, 1231, 1107, 1011, 924 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₆F₃NO₂: C, 64.47; H, 4.81; N, 4.18. Found: C, 64.47; H, 4.82; N, 4.02.

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-4-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 1. 557 g (4. 643 ミリモル) と水酸化ナトリウム 0. 74 g (18. 6ミリモル) をエタノール 20 ml - 水 1 ml 中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APSタイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 酢酸エチル) 、目的物を得た。

黄色液体 収量 0. 916 g 収率 64%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.91 (3H, t, J = 18.3 Hz), 2.38 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 13.6 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 3.0 Hz, 13.8 Hz), 3.29 (1H, ddd, J = 3.3 Hz, 4.8 Hz, 10.3 Hz), 4.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.4 Hz), 7.44 (2H, d, J = 7.6 Hz); IR (neat) 3360-2860, 1605, 1508, 2385, 1298, 1223, 1175, 918, 826 cm⁻¹

15) 8) N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール 0. 173 g (0. 559ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0. 11 g (0. 56ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリシアゾール水和物 8.6 mg (0. 56ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0. 11 g (0. 56ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 245 g 収率 91%

mp 220-221°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 1.90 (3H, t, J = 18.1 Hz), 2.84-3.06 (2H, m), 4.69-4.84 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.16 (1H,

d, J = 3.8 Hz), 6.99-7.12 (3H, m), 7.18-7.30 (4H, m), 7.39-7.65 (7H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3281, 1642, 1626, 1539, 1512, 1298, 1231, 1163, 843, 835, 758 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₃F₄NO₂: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91. Found: C, 69.70; H, 4.98; N, 2.84.

5 実施例 167

N-[(1R S, 2S R)-1-[(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

1) (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メタノール

10 水素化リチウムアルミニウム 1.86 g (48.9ミリモル) のテトラヒドロフラン 30 mL 懸濁液に、氷冷下、2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 4.942 g (24.45ミリモル) のテトラヒドロフラン 30 mL 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水 2 mL、15% 水酸化ナトリウム水溶液 2 mL、水 5 mL を順次滴下して、過剰の水素化リチウム

15 アルミニウムを分解し、そのまま室温で 2 時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル = 6 / 1 - 1 / 1)、目的物を得た。

無色液体 収量 3.658 g 収率 80%

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.73 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.68 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.23 (1H, s); IR (neat) 3318, 1501, 1449, 1238, 1148, 1036 cm⁻¹

2) 2-[(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル

25 (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メタノール 3.60 g (19.1ミリモル)、トリエチルアミン 4.00 mL (28.7ミリモル) の酢酸エチル 40 mL 溶液に氷冷下塩化メタンスルホニル 2.41 g (21.1ミリモル) の酢酸エチル 10 mL 溶液を滴下し、そのまま 10 分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減

圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。

(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 4. 024 g (19. 14ミリモル) の
1, 2-ジメトキシエタン 30m1 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パ
ラフィン懸濁物 0. 77 g (19. 1ミリモル) を加え、そのまま 0. 5 時間攪拌
5 した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 10
m1 溶液を室温で加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで
2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。
得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢
酸エチル = 15 / 1 - 9 / 1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

10 白色結晶 収量 5. 047 g 収率 69%

mp 66-67°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.31 (2H,
d, J = 7.4 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.51 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.93-6.97
(3H, m), 7.14 (2H, t, J = 8.6 Hz), 8.00 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR
(KBr) 1725, 1682, 1597, 1501, 1258, 1233, 1150 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₅F₃O₅:
C, 60.00; H, 3.98. Found: C, 60.03; H, 4.02.

3) (2R S, 3R S)-2-[(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル] -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオン酸
エチル

塩化亜鉛 3. 50 g (25. 7ミリモル) をジエチルエーテル 50m1 中で攪拌
20 しながら水素化ホウ素ナトリウム 1. 94 g (51. 4ミリモル) を室温で加え、
そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、
水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-[(2,
2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル] -3- (4-フルオロ
フェニル) -3-オキソプロピオン酸エチル 4. 888 g (12. 85ミリモル) の
25 ジエチルエーテル 30m1 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に
希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回
抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得
られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢
酸エチル = 6 / 1 - 3 / 1)、目的物を得た。

無色液体 収量4. 849 g 収率99%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.96 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.82 (1H, d, J = 2.6 Hz), 2.85-3.02 (3H, m), 3.91 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.99 (1H, dd, J = 2.5 Hz, 5.1 Hz), 6.75-6.81 (2H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 3468, 1725, 1499, 1449, 1240, 1155, 1036, 839 cm⁻¹

- 4) (2R S, 3R S)-2-[(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル] -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオン酸 (2R S, 3R S)-2-[(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル] -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオン酸エチル4. 725 g (12. 36ミリモル) のメタノール30mL-テトラヒドロフラン30mL溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液24. 7mL (24. 7ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量3. 743 g 収率86%

- mp 115-117°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.97 (3H, s), 5.03-5.06 (1H, m), 6.76 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.2 Hz), 6.80 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3333, 3100-2550, 1694, 1518, 1499, 1447, 1273, 1260, 1244, 1163, 1148, 841 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₃O₅: C, 57.63; H, 3.70. Found: C, 57.64; H, 3.51.

- 5) (4R S, 5S R)-4-[(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル] -5- (4-フルオロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン
- 25 (2R S, 3R S)-2-[(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル] -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオン酸3. 387 g (9. 560ミリモル) のテトラヒドロフラン50mL溶液にトリエチルアミン2. 00mL (14. 3ミリモル) 、ジフェニルホスホリルアジド2. 89 g (10. 5ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、

得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 3. 144 g 収率 94%

5 mp 177-178°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.16-2.35 (2H, m), 4.13-4.25 (1H, m), 5.10 (1H, br s), 5.79 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.74 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.0 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3241, 3139, 1736, 1501, 1258, 1238, 1152 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₂₂F₃NO₄: C, 58.13; H, 3.44; N, 3.99. Found: C, 58.16; H, 3.42; N, 3.85.

6) (1R S, 2S R)-2-アミノ-3-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール
 (4R S, 5S R)-4-[(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
 15 2. 962 g (8. 432ミリモル)と水酸化ナトリウム 1. 35 g (33. 7ミリモル)をエタノール 30 ml-水 1. 5 ml 中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (A.P.Sタイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、ジイソブロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 2. 225 g 収率 81%

mp 77-78°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.36 (1H, dd, J = 10.1 Hz, 13.7 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 3.1 Hz, 13.7 Hz), 3.22 (1H, ddd, J = 3.2 Hz, 5.2 Hz, 10.0 Hz), 4.63 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.82-6.87 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3340-2865, 1501, 1447, 1262, 1242, 1213, 1157, 1063, 779 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₆H₁₄F₃NO₃: C, 59.08; H, 4.34; N, 4.31. Found: C, 59.08; H, 4.39; N, 4.10.

7) N-[(1R S, 2S R)-1-[(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル] -

4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-3-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール 0. 167 g (0. 513 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0. 10 g (0. 51 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 7.9 mg (0. 51 ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノブロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0. 10 g (0. 51 ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 230 g 収率 90%

mp 219-220°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.85 (1H, dd, J = 10.0Hz, 14.4 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 13.8 Hz), 4.64-4.78 (1H, m), 5.01 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.10 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.93-7.13 (6H, m), 7.25-7.58 (6H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3266, 1644, 1626, 1541, 1514, 1497, 1244, 1146 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₁₉F₄N₂O₄: C, 65.19; H, 3.85; N, 2.82. Found: C, 65.22; H, 3.87; N, 2.57.

実施例 168

N-[(1 R S, 2 S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[2- (トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル] エチル] カルバミン酸 t e r t -ブチル
20

1) 2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル
2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド 1.2. 27 g (純度 85%、80. 8 ミリモル)、クロロホルミル酢酸エチル・カリウム塩 1.5. 2 g (80. 8 ミリモル)、酢酸 4. 85 g (80. 8 ミリモル) をエタノール 100 ml 中で、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量 12.72 g 収率 70%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.43 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.49 (1H, s); IR (neat) 1728, 1522, 1304, 1285, 1246, 1196, 1152, 1094, 1038 cm⁻¹

- 5 2) [2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール
水素化リチウムアルミニウム 2.17 g (57.1ミリモル) のテトラヒドロフラン 80 ml 懸濁液に、氷冷下、2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル 8.579 g (38.10ミリモル) のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液を滴下し、0°Cで1時間攪拌した。反応液を氷冷して、水 2 ml、10 5% 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml、水 5 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-1/1)、目的物を得た。褐色液体 収量 5.499 g 収率 79%
15 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.24 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.97 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.82 (1H, s); IR (neat) 3308, 1532, 1456, 1333, 1312, 1196, 1144, 1036 cm⁻¹
- 13) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル
[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール 2.6 g (14.3ミリモル)、トリエチルアミン 2.39 ml (17.1ミリモル)
の酢酸エチル 40 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホニル 1.80 g (15.7ミリモル) の酢酸エチル 10 ml 溶液を滴下し、そのまま 10 分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。
20 25 (4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 2.998 g (14.26ミリモル) の
1,2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.57 g (14.3ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1,2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温で加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2

回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。

白色結晶 収量4.275g 収率80%

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.61 (2H, d, J = 7.0 Hz),
4.15 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.17 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.70 (1H, s), 8.04 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (neat) 1740, 1732, 1682, 1599, 1508, 1456, 1329, 1300, 1238, 1194, 1157, 1034, 849 cm^{-1}
4) (1R S, 2R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[2
10 - (トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル] プロピオン酸エチル

- 塩化亜鉛2.80g (20.5ミリモル) をジエチルエーテル50mL中で搅拌しながら水素化ホウ素ナトリウム1.55g (41.1ミリモル) を室温で加え、そのまま2時間搅拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、
15 水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル] プロピオン酸エチル3.856g (10.27ミリモル) のジエチルエーテル30mL溶液を室温で加え、そのまま2時間搅拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回
20 抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量1.989g 収率51%

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.64 (1H, d, J = 3.0 Hz),
2.98 (1H, ddd, J = 4.0 Hz, 6.2 Hz, 10.2 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 15.2 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 15.2 Hz), 3.99 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.03 (1H, dd, J = 2.9 Hz, 6.3 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.7 Hz), 7.59 (1H, s); IR (neat) 3409, 1726, 1510, 1454, 1329, 1300, 1225, 1192, 1150, 1034, 839 cm^{-1}

- 5) (1R S, 2R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[2-
 - (トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル] プロピオン酸
 (1R S, 2R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[2-
 - (トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル] プロピオン酸エチ
 5 ル1. 883 g (4. 990ミリモル) のメタノール20m1溶液に1N水酸化ナ
 トリウム水溶液9. 98m1 (9. 98ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。
 反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回
 抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得ら
 れた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸
 10 エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。
- 淡黄色液体 収量1. 420 g 収率82%
- ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.04 (1H, ddd, J = 4.0 Hz, 5.8 Hz, 9.7 Hz), 3.18
 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 15.0 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 10.0 Hz, 15.4 Hz), 5.13
 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.4 Hz,
 15 8.6 Hz), 7.59 (1H, s); IR (neat) 3500-2900, 1715, 1510, 1456, 1331, 1300,
 1227, 1196, 1152, 1040, 841 cm⁻¹
- 6) (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[[2-(トリフルオ
 ロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-
 オン
- 20 (1R S, 2R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[2-
 - (トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル] プロピオン酸1.
 310 g (1. 310ミリモル) のテトラヒドロフラン50m1溶液にトリエチル
 アミン0. 78m1 (5. 63ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド1. 14
 g (4. 13ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、
 25 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン
 /酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.58 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 15.0 Hz), 2.69 (1H, dd,
 J = 8.8 Hz, 15.0 Hz), 4.23-4.35 (1H, m), 5.67 (1H, br s), 5.83 (1H, d, J
 = 7.6 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.32 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.8 Hz), 7.49

(1H, s); IR (neat) 3272, 1780-1730, 1514, 1456, 1331, 1300, 1233, 1194, 1148, 1032 cm⁻¹

7) (4 R S, 5 S R)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル]-1, 3-オキサゾ

5 リジン-3-カルボン酸 t e r t -ブチル

(4 R S, 5 S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 1.

0.62 g (3.067ミリモル)、二炭酸ジ-tert-ブチル 0.80 g (3.68ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 3.7 mg (0.31ミリモル)

10 のアセトニトリル 1.0 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1.186 g 収率 87%

mp 192-193°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.55 (9H, s), 2.99 (1H, dd, J = 7.4

15 Hz, 15.0 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 15.4 Hz), 4.75 (1H, dt, J = 4.9 Hz, 14.9 Hz), 5.73 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.04 (1H, s), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.22 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 1792, 1370, 1304, 1192, 1163, 1034 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₈F₄N₂O₄S: C, 51.12; H, 4.06; N, 6.28. Found: C, 50.94; H, 4.10; N, 6.48.

20 8) N-[(1 R S, 2 S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル] エチル] カルバミン酸 t e r t -ブチル

(4 R S, 5 S R)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル]-1, 3-オキサゾリジン

25 -3-カルボン酸 t e r t -ブチル 1.079 g (2.417ミリモル) のメタノール 1.0 ml-テトラヒドロフラン 1.0 ml 溶液に水酸化ナトリウム 0.11 g (2.66ミリモル) のメタノール 5 ml 溶液を氷冷下加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘ

キサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0. 842 g 収率83%

mp 137-138°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.38 (9H, s), 2.61 (1H, br s), 3.07 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.94-4.05 (1H, m), 4.76 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 4.91

5 (1H, br s), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz), 7.61 (1H, s); IR (KBr) 3337, 1682, 1532, 1138, 1038 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 51.42; H, 4.79; N, 6.66. Found: C, 51.50; H, 4.70; N, 6.90.

実施例 169

10 4-フルオロ-N- [(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

15 1) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-[2-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]プロパン-1-オール-N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル0.711 g (1.691ミリモル)、濃塩酸0.5 mlのメタノール5 ml溶液を10分間加熱還流した。反応液を水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APSタイプ) カラム

20 クロマトグラフィーにて精製して(酢酸エチル)、目的物を得た。

無色液体 収量0.534 g 収率99%

18 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 2.82 (1H, dd, J = 9.4 Hz, 14.8 Hz), 3.08-3.26 (2H, m), 4.56 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.68 (1H, s); IR (neat) 3364, 1507, 1456, 1331, 1300, 25 1225, 1192, 1144, 1032, 837 cm^{-1}

2) 4-フルオロ-N- [(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メチル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-[2-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(トリフ

ルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]プロパン-1-オール 0. 226 g (0. 702 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0. 13 g (0. 71 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0. 11 g (0. 71 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0. 14 g (0. 71 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 301 g 収率 87 %

mp 197-198°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 3.28 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.62-4.76 (1H, m), 4.97 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.18 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 7.8 Hz), 7.47-7.65 (5H, m), 7.68 (1H, s), 7.80-7.86 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m); IR (KBr) 3264, 1642, 1626, 1601, 1535, 1512, 1454, 1331, 1300, 1227, 1192, 1140, 1040, 760 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₄H₁₇F₅N₂O₂S: C, 58.53; H, 3.48; N, 5.69. Found: C, 58.30; H, 3.68; N, 5.76.

実施例 170

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

- 3-ヒドロキシトルエン (5.0 g, 46.2 ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に 2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヨードエタン (10.7 g, 50.9 ミリモル) および炭酸カリウム (12.8 g, 92.5 ミリモル) を加え、80°Cで終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) で希釈し、ジエチルエーテル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)トルエン (7.60 g, 86%) を無色油状物として得た。

IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1752, 1680, 1615, 1588, 1487.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.34 (3H, s), 4.33 (2H, q, J = 8.0 Hz), 6.70–6.90 (3H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.6 Hz).

2) 3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)トルエン (7. 34 g, 38. 6 ミリモル) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液にN-プロモスクシンイミド (7. 5 5 g, 42. 5 ミリモル) および2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (63 3 mg, 3. 86 ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮し、プロモ体を調製した。3-オキソ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸エチル (7. 3 g, 34. 7 ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (70 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1. 39 g, 34. 7 ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に合成したプロモ体の1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4. 23 g, 31%)を得た。

mp 48–49°C

IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1688, 1599, 1508, 1493, 1453.

20 Anal. Calcd for C₂₀H₁₈F₄O₄: C, 60.30; H, 4.55

Found: C, 60.11; H, 4.36.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.23 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.30 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.30 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.70–6.96 (3H, m), 7.06–7.30 (3H, m), 7.92–8.10 (2H, m).

25 3) 塩化亜鉛 (2. 81 g, 20. 6 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1. 56 g, 41. 2 ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4. 10 g, 10. 3 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml)

溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200m.l)を加え、酢酸エチル(300m.l×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:5)で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチルプロピオン酸エチル(3.51g, 85%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1715, 1605, 1590, 1510.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{20}F_4O_4 \cdot 0.1H_2O$: C, 59.73; H, 5.06
10 Found: C, 59.55; H, 5.06.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.88-3.00 (3H, m), 3.90 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.30 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 5.01 (1H, brs), 6.60-6.82 (3H, m), 7.00-7.30 (3H, m), 7.32-7.44 (2H, m).
4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチルプロピオン酸エチル(3.4g, 8.49ミリモル)のメタノール(15m.l)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(8.5m.l, 17.0ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(100m.l×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。
20 残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチルプロピオン酸(2.78g, 88%)を得た。

mp 142-143°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1715, 1607, 1588.
25 Anal. Calcd for $C_{18}H_{16}F_4O_4$: C, 58.07; H, 4.33
Found: C, 58.00; H, 4.27.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82-3.10 (3H, m), 4.29 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.69 (1H, s), 6.70-7.02 (2H, m), 7.00-7.24 (3H, m), 7.30-7.44 (2H, m).

5) (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-
 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (2. 6
 8 g, 7. 20ミリモル) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、ジフェニル
 ホスホリルアジド (1. 71 ml, 7. 92ミリモル) とトリエチルアミン (1.
 5 51 ml, 10. 8ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を放冷後、水
 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規
 定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減
 圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(4R S, 5S R)
 -5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)
 10 フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2. 31 g, 87%)を得
 た。

mp 148-149°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1609, 1590, 1514.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{15}F_4NO_3$: C, 58.54; H, 4.09; N, 3.79

15 Found: C, 58.54; H, 4.01; N, 3.88.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.12-2.38 (2H, m), 4.16-4.28 (1H, m), 4.32 (2H, q, $J = 8.0$
 Hz), 5.17 (1H, brs), 5.79 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 1.8$ Hz),
 6.72 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.77-6.84 (1H, m), 7.04-7.42 (5H, m).

6) (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(2, 2, 2-
 20 トリフルオロエトキシ) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.
 2 g, 3. 25ミリモル) のエタノール (10 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウ
 ム水溶液 (2. 0 ml, 16ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。反応液を濃
 縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽
 出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を
 25 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-
 フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル)-
 1-プロパノール (913 mg, 82%)を得た。

mp 94-95°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1605, 1588, 1508, 1489, 1454

Anal. Calcd for $C_{17}H_{17}F_4NO_2$: C, 59.47; H, 4.99; N, 4.08

Found: C, 59.34; H, 4.87; N, 4.19.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.33 (1H, dd, J = 14.0, 10.6 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 14.0, 3.0 Hz), 3.20-3.34 (1H, m), 4.33 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.66 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.70-6.90 (3H, m), 7.00-7.16 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.44 (2H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (181 mg, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (100 mg, 0.53ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (151 mg, 0.79ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (206 mg, 76%)を得た。
mp 192-193°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1642, 1626, 1601, 1512.

Anal. Calcd for $C_{28}H_{22}F_5NO_3 \cdot 0.1H_2O$: C, 65.02; H, 4.32; N, 2.71

20 Found: C, 64.89; H, 4.43; N, 2.93.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.78 (1H, dd, J = 14.6, 11.0 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 14.6, 4.0 Hz), 4.28 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.70-4.88 (1H, m), 5.09 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.76-7.36 (8H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz).

25 実施例 171

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2,

2-トリフルオロエトキシ) フェニル) -1-プロパノール (183 mg, 0.53
 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]
 シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100 mg, 0.53 ミリモル) および 1-エチ
 ル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (153 mg, 0.
 5 80 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.
 53 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、
 酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナ
 トリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留
 去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物 (225 m
 10 g, 82%) を得た。

mp 172–173°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr/cm}^{-1}}$: 1636, 1605, 1588, 1510.

¹H-NMR (CDCl_3) δ: 1.90–2.08 (2H, m), 2.10–2.36 (2H, m), 2.60–2.80 (3H, m),
 2.97 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 3.78 (1H, s), 4.30 (2H, q, $J = 8.2$ Hz),
 15 4.60–4.76 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.82–6.00
 (1H, m), 6.17 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 6.77 (1H, s), 6.80–6.92 (1H, m), 6.94–7.30
 (7H, m), 7.38–7.50 (2H, m).

実施例 172

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3
 20 - (2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ) フェニル) メチル) エチル)
 -4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド
 1) 3-ヒドロキシトルエン (5.0 g, 46.2 ミリモル) の N, N-ジメチル
 ホルムアミド (50 ml) 溶液に 2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヨードプロ
 パン (12.3 g, 50.9 ミリモル) および炭酸カリウム (12.8 g, 92.
 25 5 ミリモル) を加え、80°Cで終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) で希釈し、
 ジエチルエーテル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次
 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム
 クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、3-(2, 2,
 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ) トルエン (10.0 g, 97%) を無色

油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1607, 1588, 1491, 1458.

Anal. Calcd for $C_{10}H_{10}F_4O \cdot 0.2H_2O$: C, 53.20; H, 4.64

Found: C, 53.01; H, 4.40.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 4.32 (2H, tt, $J = 12.0, 1.6$ Hz), 6.07 (1H, tt, $J = 53.2, 5.0$ Hz), 6.70–6.90 (3H, m), 7.16–7.24 (1H, m).

2) 3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)トルエン (7.0 g, 31.5ミリモル) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液にN-プロモスクシンイミド (6.17 g, 34.7ミリモル) および2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)

10 (517 mg, 3.15ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮し、プロモ体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (5.96 g, 28.4ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (60 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.13 g, 28.4ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に合成したプロモ体の1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (5.63 g, 46%)を得た。

mp 55–56°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1688, 1599, 1508, 1489, 1449.

25 Anal. Calcd for $C_{21}H_{19}F_6O_4$: C, 58.61; H, 4.45

Found: C, 58.50; H, 4.41.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.30 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.20–4.38 (2H, m), 4.56 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.05 (1H, tt, $J = 53.0, 5.0$ Hz), 6.70–6.88 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.06–7.30

(3H, m), 7.92-8.08 (2H, m).

3) 塩化亜鉛 (3.50 g, 25.6ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.93 g, 51.1ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (5.50 g, 12.8ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.99 g, 90%) を無色油状物として得た。

15 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1725, 1605, 1588, 1511.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{21}F_5O_4$: C, 58.33; H, 4.90

Found: C, 58.20; H, 4.92.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 2.92-3.02 (3H, m), 3.90 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.29 (2H, t, J = 12.0 Hz), 5.02 (1H, s), 6.05 (1H, tt, J = 53.0, 5.0 Hz), 6.62-6.82 (3H, m), 7.00-7.24 (3H, m), 7.32-7.44 (2H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.75 g, 11.0ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (11 ml, 22.0ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(2,

2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (3.91 g, 8.8%) を得た。

mp 114-115°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1715, 1607, 1512.

5 Anal. Calcd for C₁₉H₁₇F₅O₄: C, 56.44; H, 4.24

Found: C, 56.52; H, 4.35.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.84-3.08 (3H, m), 4.19-4.37 (2H, m), 5.06 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.04 (1H, tt, J = 53.0, 5.0 Hz), 6.60-6.68 (1H, m), 6.68-6.80 (2H, m), 7.00-7.30 (3H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

10 5) (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-
- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ) フェニル) メチル) プロピオ
ン酸 (2.0 g, 4.95ミリモル) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、
ジフェニルホスホリルアジド (1.17 ml, 5.44ミリモル) とトリエチルア
ミン (1.04 ml, 7.43ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を
15 放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽
出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム
で乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(4R
S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(2, 2, 3, 3-テトラ
フルオロプロピルオキシ) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.
20 6.8 g, 8.5%) を得た。

mp 113-114°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1759, 1608, 1588, 1514.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₅NO₃: C, 56.89; H, 4.02; N, 3.49

Found: C, 56.99; H, 4.15; N, 3.53.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.10-2.40 (2H, m), 4.18-4.40 (3H, m), 5.22 (1H, brs), 5.79
(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.05 (1H, tt, J = 53.2, 5.0 Hz), 6.59 (1H, s), 6.66-6.82
(2H, m), 7.04-7.40 (5H, m).

6) (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(2, 2, 3,
3-テトラフルオロプロピルオキシ) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-

- 2-オン (1. 0 g, 2. 49ミリモル) のエタノール (10 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (1. 56 ml, 12. 5ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (825 mg, 88%)を得た。
- mp 77-78°C
- IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1605, 1586, 1508, 1489.
- Anal. Calcd for $C_{18}H_{18}F_6NO_2$: C, 57.60; H, 4.83; N, 3.73
Found: C, 57.62; H, 4.70; N, 3.76.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (1H, dd, $J = 14.0, 10.4$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 14.0, 3.0$ Hz), 3.22-3.34 (1H, m), 4.32 (2H, t, $J = 12.0$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.06 (1H, tt, $J = 53.0, 5.0$ Hz), 6.70-6.90 (3H, m), 7.00-7.14 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.44 (2H, m).
- 7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (1.97 mg, 0. 53ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (100 mg, 0. 53ミリモル) および1-エチル-3-(3ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (151 mg, 0. 79ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0. 53ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。
- 25 残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (240 mg, 84%)を得た。

mp 160-161°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1641, 1626, 1601, 1535, 1512.

Anal. Calcd for $C_{29}H_{23}F_6NO_3 \cdot 0.2H_2O$: C, 63.21; H, 4.28; N, 2.54

Found: C, 62.99; H, 4.39; N, 2.84.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.79 (1H, dd, J = 14.4, 10.6 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 4.28 (2H, t, J = 12.0 Hz), 4.70-4.84 (1H, m), 5.10 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.01 (1H, tt, J = 53.0, 5.0 Hz), 6.74-7.30
5 (8H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz).

実施例 173

N-((1R,S,2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-
- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ) フェニル) メチル) エチル)
10 -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド
(1R,S,2S,R)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2,
3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ) フェニル)-1-プロパンール (200m
g, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20mL) 溶液に6, 7-ジヒドロ-
15 5H-ベンゾ [a]: シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100mg, 0.53ミリモ
ル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩
(153mg, 0.80ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾー
ル (81mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (1
00mL) で希釈し、酢酸エチル (100mL × 2) で抽出した。抽出液を1規定
塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネ
20 シウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、
表題化合物 (224mg, 77%)を得た。

mp 169-170°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1640, 1605, 1587, 1510.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.60-2.80 (3H, m),
25 2.97 (1H, dd, J = 14.6, 4.0 Hz), 3.77 (1H, brs), 4.30 (2H, t, J = 12.0 Hz),
4.58-4.76 (1H, m), 5.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.70-5.82 (1H, m), 5.84-5.98
(1H, m), 6.04 (1H, tt, J = 53.0, 5.0 Hz), 6.17 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.75
(1H, s), 6.78-6.90 (2H, m), 6.90-7.30 (6H, m), 7.38-7.50 (2H, m).

実施例 174

4-フルオロ-N-((1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

- 1) 3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチル(28.6 g, 145ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(150 ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 5.65 g, 141ミリモル)を氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルブロミド(33.8 g, 141ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(50 ml)溶液を滴下し、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を水(500 ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(500 ml × 2)で抽出した。
- 10 抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン)で精製し、3-オキソ-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(45.4 g, 75%)を黄色油状物として得た。
- IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1688.
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.39 (2H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 4.10 (2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 4.63 (1H, t, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.10-7.64 (7H, m), 7.96 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$).
- 2) 塩化亜鉛(14.7 g, 108ミリモル)のジエチルエーテル(250 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(8.2 g, 216ミリモル)を加えて室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(22 g, 54ミリモル)のジエチルエーテル(50 ml)溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200 ml)を加え、酢酸エチル(300 ml × 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン)で精製し、(2R S, 3R S)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(15.6 g, 83%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1717.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{19}F_3O_3$: C, 64.77; H, 5.44

Found: C, 64.65; H, 5.67.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.96–3.10 (3H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.00–5.08 (1H, m), 7.12–7.56 (9H, m).

5 3) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (10.0 g, 28.4ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (28.4 ml, 56.8ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (7.87 g, 86%)を得た。

mp 138–139°C

15 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1694.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{15}F_3O_3$: C, 62.96; H, 4.66

Found: C, 62.90; H, 4.89.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.90–3.12 (3H, m), 5.11 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30–7.42 (5H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz).

20 4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (7 g, 21.6ミリモル) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (5.12 ml, 23.7ミリモル) とトリエチルアミン (4.5 ml, 32.4ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-フェニル-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (6.5 g, 93%)を得た。

mp 158-159°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1732.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₄F₃NO₂: C, 63.55; H, 4.39; N, 4.36

Found: C, 63.38; H, 4.60; N, 4.21.

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.22-2.42 (1H, m), 2.37 (1H, s), 4.20-4.34 (1H, m), 5.05
 (1H, s), 5.83 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.50 (5H,
 m), 7.54 (2H, d, J = 8.0 Hz).

5) (4 R S, 5 S R)-5-フェニル-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (6.0 g, 18.7 ミリモル)
 10 のエタノール (100 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (11.7 ml,
 9.3 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml)
 で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄
 し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテ
 ル-ヘキサンから再結晶させて、(1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-フェニル-3-
 15 (4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (4.8 g, 87%)
 を得た。

mp 64-65°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1584, 1331.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₆F₃NO: C, 65.08; H, 5.46; N, 4.74

20 Found: C, 65.05; H, 5.65; N, 4.62.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.45 (1H, dd, J = 13.8, 10.2 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 13.8,
 2.8 Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.20-7.42 (7H, m),
 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-フェニル-3-(4-(トリフルオロメチ
 ル)フェニル)-1-プロパノール (500 mg, 1.69 ミリモル) のアセトニト
 リル (30 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (322 mg, 1.6
 9 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・
 塩酸塩 (487 mg, 2.54 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリ
 アゾール (259 mg, 1.69 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液

を水 (100m1) で希釈し、酢酸エチル (100m1×2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物
5 (650mg, 84%) を得た。

mp 217-218°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1626, 1601, 1537.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{21}F_4NO_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.15; H, 4.59; N, 2.80.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (1H, dd, $J = 14.2, 10.6$ Hz), 3.02-3.20 (2H, m), 4.78-4.96 (1H, m), 5.13 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.97 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.94-7.08 (1H, m), 7.10-7.70 (13H, m), 8.08 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

実施例 175

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド
15 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-フェニル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (500mg, 1.69ミリモル) の酢酸エチル (1
5m1) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (377m1, 2.54ミリモル)
および飽和重曹水 (15m1) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100
20 m1) で希釈し、酢酸エチル (100m1×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘ
キサンから再結晶させて表題化合物 (628mg, 87%) を得た。

mp 147-148°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1632, 1547, 1537.

25 Anal. Calcd for $C_{25}H_{24}F_3NO_2$: C, 70.24; H, 5.66; N, 3.28
Found: C, 70.28; H, 5.85; N, 3.13.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.60-2.80 (2H, m), 2.86 (2H, t,
 $J = 7.4$ Hz), 3.08 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.38-4.50 (1H, m), 4.80-4.88 (1H,
m), 5.34 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.04-7.40 (12H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 176

4-フルオロ-N-((1R,S,2S,R)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

- 5 1) 3-フルオロ安息香酸(25.5 g, 182ミリモル)のテトラヒドロフラン(300 ml)溶液に1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(32.4 g, 200ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩(27.1 g, 94.7ミリモル)を加え、30分加熱還流した。反応液に酢酸エチル(50 ml)および水(50 ml)を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル(200 ml × 2)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(34.6 g, 91%)を無色油状物として得た。

15 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1694, 1651, 1589.

Anal. Calcd for $C_{11}H_{11}FO_3$: C, 62.85; H, 5.27

Found: C, 62.76; H, 5.24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (9/4H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 1.34 (3/4H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 3.97 (6/4H, s), 4.18-4.32 (2H, m), 5.66 (1/4H, s), 7.10-7.76 (4H, m).

- 20 2) 3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(20 g, 95ミリモル)の1,2ジメトキシエタン(100 ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 3.80 g, 95ミリモル)を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルブロミド(22.7 g, 95ミリモル)の1,2ジメトキシエタン(50 ml)溶液を滴下し、反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を水(300 ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(500 ml × 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:ヘキサン=1:1-トルエン)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メ

チル) プロピオン酸エチル (28.8 g, 82%) を得た。

mp 50-51°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1738, 1694, 1618, 1590.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₈F₄O₃: C, 61.96; H, 4.38

5 Found: C, 61.96; H, 4.33.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.39 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.22-7.80 (8H, m).

3) 塩化亜鉛 (14.8 g, 108.6ミリモル) のジエチルエーテル (150 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (8.22 g, 217ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (20 g, 54.3ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (2.00 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (19.4 g, 96%) を無色油状物として得た。

20 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1726, 1713, 1617, 1593.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₈F₄O₃: C, 61.62; H, 4.90

Found: C, 61.46; H, 4.83.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.90-3.16 (4H, m), 3.91 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 6.92-7.40 (6H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz).

25 4) (2RS, 3RS)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (19 g, 51.3ミリモル) のメタノール (100 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (51 ml, 102ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽

和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2 R S, 3 R S) -3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (15.6 g, 89%)を得た。

5 mp 128-129°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1618, 1593.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{14}F_4O_3$: C, 59.65; H, 4.12

Found: C, 59.53; H, 3.85.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.87-3.17 (3H, m), 5.13 (1H, s), 6.90-7.42 (6H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

5) (2 R S, 3 R S) -3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (10.0 g, 29.2ミリモル) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (6.9 ml, 32.1ミリモル) とトリエチルアミン (6.1 ml, 43.8ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml $\times 2$) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4 R S, 5 S R) -5-(3-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (8.88 g, 90%)を得た。

mp 143-144°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1761, 1618, 1593.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{13}F_4NO_2$: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

Found: C, 60.06; H, 3.85; N, 4.06.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24-2.48 (2H, m), 4.20-4.36 (1H, m), 5.03 (1H, s), 5.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.02-7.22 (5H, m), 7.36-7.50 (1H, m), 7.56 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

6) (4 R S, 5 S R) -5-(3-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (7.0 g, 20.

6 ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1
2.9 ml, 103 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水
(300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エ
5 チルーへキサンから再結晶させて、(1R S, 2S R) -2-アミノ-1-(3-フル
オロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (5.
43 g, 84%)を得た。

mp 81-82°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1616, 1590.

10 Anal. Calcd for $C_{16}H_{15}F_4NO$: C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47

Found: C, 61.31; H, 4.81; N, 4.37.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80-1.70 (2H, br), 2.43 (1H, dd, $J = 13.6, 9.8$ Hz), 2.83
(1H, dd, $J = 13.6, 2.8$ Hz), 3.26-3.40 (1H, m), 4.69 (1H, d, $J = 4.8$ Hz),
6.94-7.08 (1H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.42 (3H, m), 7.55 (2H,
15 d, $J = 8.0$ Hz).

7) (1R S, 2S R) -2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-(ト
リフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル)
のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (274
mg, 1.44 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カ
20 ルボジイミド・塩酸塩 (412 mg, 2.15 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-
1H-ベンゾトリアゾール (221 mg, 1.44 ミリモル) を加えて室温で終夜
攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で
抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順
次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘ
25 キサンから再結晶させて、表題化合物 (573 mg, 82%)を得た。

mp 200-201°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1626.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{20}F_6NO_2 \cdot 0.1H_2O$: C, 66.56; H, 4.18; N, 2.87

Found: C, 66.39; H, 3.99; N, 2.97.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.80-3.12 (2H, m), 3.20-3.50 (1H, br), 4.72-4.90 (1H, m), 5.15 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.02 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.92-7.62 (12H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 177

- 5 N-((1R,S,2S,R)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-
- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ペ
ンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド
(1R,S,2S,R)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフ
ルオロメチル) フェニル)-1-プロパノール (167 mg, 0.53 ミリモル) の
10 アセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘ
プテン-1-カルボン酸 (100 mg, 0.53 ミリモル) および 1-エチル-3-(3
-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (153 mg, 0.80 ミリ
モル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53 ミリ
モル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エ
15 チル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウ
ム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。
残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (209 mg, 8
1%)を得た。

mp 151-152°C

20 IR ν_{max}^{KBr/cm⁻¹}: 1638, 1618, 1590, 1518, 1327.

Anal. Calcd for C₂₈H₂₅F₄NO₂ · 0.2H₂O: C, 69.04; H, 5.25; N, 2.88

Found: C, 68.98; H, 5.16; N, 2.94.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m),
2.84 (1H, dd, J = 14.4, 10.6 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 15.0, 4.0 Hz), 3.61 (1H,
25 brs), 4.60-4.80 (1H, m), 5.09 (1H, brs), 5.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.84-5.98
(1H, m), 6.16 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.92-7.42 (9H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.0
Hz).

実施例 178

N-((1R,S,2S,R)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-

- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -3-フェニルプロパンアミド

(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) の
5 酢酸エチル (20 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (320 ml, 2.15 ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応
液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を
酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (528 mg, 83%)を得た。

10 mp 151-152°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1651, 1620, 1590.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₃F₄NO₂: C, 67.41; H, 5.20; N, 3.14

Found: C, 67.38; H, 5.05; N, 3.10.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.36-2.44 (2H, m), 2.60-2.76 (2H, m), 2.80-2.94 (2H, m),
15 3.20-3.28 (1H, m), 4.30-4.48 (1H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 5.35 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.92-7.40 (11H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz).

実施例 179

4-フルオロ-N-((1 R S, 2 S R) -2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -1-ナフタレンカルボキサミド

1) 2-フルオロ安息香酸 (25.3 g, 181 ミリモル) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (32.2 g, 198 ミリモル) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (27.1 g, 94.7 ミリモル) を加え、30 分加熱還流した。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml) を加え、更に水層の pH が酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (31.9 g,

8.4%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1748, 1694, 1651, 1611.

Anal. Calcd for $C_{11}H_{11}FO_3$: C, 62.85; H, 5.27

Found: C, 62.74; H, 5.24.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.99 (8/5H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 4.18-4.30 (2H, m), 5.85 (1/5H, s), 7.06-7.32 (4H, m), 7.32-7.52 (2/5H, m), 7.52-7.64 (8/5H, m), 7.82-8.02 (2H, m).

2) 3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (2.0 g, 9.5 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (6.0 % 油性, 3.80 g, 9.5 ミリモル) を氷冷下加え、室温で 30 分攪拌した。反応液の中に 4-トリフルオロメチルベンジルブロミド (22.7 g, 9.5 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で 4 時間攪拌した。反応液を水 (300 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (500 ml $\times 2$) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン = 1 : 1 - トルエン) で精製し、3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (2.57 g, 73%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1744, 1690.

20 Anal. Calcd for $C_{19}H_{16}FO_3$: C, 61.96; H, 4.38

Found: C, 62.04; H, 4.31.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 3.24-3.50 (2H, m), 4.12 (2H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 4.58 (1H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.04-7.60 (7H, m), 7.78-7.90 (1H, m).

25 3) 塩化亜鉛 (14.8 g, 108.6 ミリモル) のジエチルエーテル (150 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (8.22 g, 217 ミリモル) を加えて室温で 30 分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (2.0 g, 54.3 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室

温で30分攪拌した。冰冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=9:1-4:1)で精製し、(2RS, 3RS)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(1.6. 2g, 81%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1717, 1618, 1586.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{18}F_4O_3$: C, 61.62; H, 4.90

10 Found: C, 61.51; H, 4.74.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.84-3.20 (3H, m), 3.22 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 3.94 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.30-5.40 (1H, m), 6.98-7.38 (5H, m), 7.40-7.62 (3H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(1.5. 7g, 42.5ミリモル)のメタノール(100ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(43ml; 86ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(2RS, 3RS)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(1.1. 7g, 80%)を得た。

mp 122-123°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1491.

25 Anal. Calcd for $C_{17}H_{14}F_4O_3$: C, 59.65; H, 4.12

Found: C, 59.60; H, 4.03.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82-3.12 (2H, m), 3.12-3.30 (1H, m), 5.44 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.96-7.40 (5H, m), 7.40-7.60 (3H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-

- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸 (10.0 g, 29.2 ミリモル) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (6.9 ml, 32.1 ミリモル) とトリエチルアミン (6.1 ml, 43.8 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を
5 加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR) -5-(2-フルオロフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (8.73 g, 88%) を得た。

10 mp 146-147°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1767.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{13}F_4NO_2$: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

Found: C, 59.99; H, 3.92; N, 3.90.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20-2.60 (2H, m), 4.26-4.46 (1H, m), 5.06 (1H, s), 6.05
15 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.00-7.70 (8H, m).

6) (4RS, 5SR) -5-(2-フルオロフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (7.0 g, 20.6 ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (12.9 ml, 103 ミリモル) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水
20 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-1-プロパノール (6.2 g, 96%) を無色油状物として得た。

25 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1618, 1584, 1487.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{15}F_4NO \cdot 0.1H_2O$: C, 60.99; H, 4.86; N, 4.45

Found: C, 60.90; H, 4.81; N, 4.20.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0-1.8 (2H, br), 2.41 (1H, dd, $J = 13.6, 11.0 \text{ Hz}$), 2.86
(1H, dd, $J = 14.0, 2.2 \text{ Hz}$), 3.36-3.48 (1H, m), 5.06 (1H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$),

7.00-7.38 (5H, m), 7.48-7.62 (3H, m).

- 7) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (274 mg, 1.44ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (412 mg, 2.15ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (221 mg, 1.44ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (465 mg, 67%)を得た。

mp 190-191°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1645, 1628, 1601, 1537.

15 Anal. Calcd for $C_{27}H_{20}F_5NO_2$: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.58; H, 4.12; N, 2.79.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.94 (1H, dd, J = 14.2, 11.0 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.72 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.74-4.94 (1H, m), 5.36-5.46 (1H, m), 5.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96-7.74 (13H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz).

20 実施例 180

N-((1R S, 2S R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル-3-フェニルプロパンアミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (320 ml, 2.15ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を

酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(4.97mg, 7.8%)を得た。

mp 124-125°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1651, 1620, 1520.

Anal. Calcd for $C_{25}H_{23}F_4NO_2$: C, 67.41; H, 5.20; N, 3.14

5 Found: C, 67.30; H, 5.19; N, 2.89.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30-2.42 (2H, m), 2.66-2.98 (4H, m), 3.92-4.04 (1H, m), 4.28-4.46 (1H, m), 5.12-5.22 (1H, m), 5.39 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.98-7.40 (10H, m), 7.40-7.56 (3H, m).

実施例 181

10 N-((1R S, 2S R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 2, 4-ジフルオロ安息香酸(1.0g, 6.3. 3ミリモル)のテトラヒドロフラン(150m1)溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(1.1. 3g, 6.9. 6ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩(1.0g, 3.4. 8ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(50m1)および水(50m1)を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル(200m1×2)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。

15 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(9. 85g, 74%)を褐色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1746, 1690, 1615, 1507.

Anal. Calcd for $C_{11}H_{10}O_3F_2 \cdot 0.1H_2O$: C, 57.45; H, 4.47

20 Found: C, 57.56; H, 4.48.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H×5/6, t, $J = 7.4$ Hz), 1.34 (3H×1/6, t, $J = 7.4$ Hz), 3.96 (2H×5/6, d, $J = 4.0$ Hz), 4.18-4.32 (2H, m), 5.80 (1H×1/6, s), 6.80-7.06 (2H, m), 7.80-8.06 (1H, m).

2) 3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(9g,

39. 4ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1. 58 g, 39. 4ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (9. 43 g, 39. 4ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応5 液を室温で3時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン = 1 : 1 - トルエン) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて 3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-10 (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (11. 6 g, 77%) を得た。

mp 34-35°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1742, 1690, 1613, 1593, 1499, 1429.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{16}O_3F_5$: C, 59.07; H, 3.91

15 Found: C, 58.86; H, 3.67.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.22-3.50 (2H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.53 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.80-7.02 (2H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.82-8.00 (1H, m).

3) 塩化亜鉛 (7. 06 g, 51. 8ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3. 92 g, 103. 5ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (10 g, 25. 9ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に25 水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (8. 2

3 g, 82%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1618, 1505, 1420.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{17}O_3F_5 \cdot 0.2H_2O$: C, 58.23; H, 4.47

Found: C, 58.04; H, 4.60.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.80-3.18 (3H, m), 3.25 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.95 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.28-5.38 (1H, m), 6.72-7.00 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40-7.60 (1H, m).
 4) (2RS, 3RS)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (8.
 10 1 g, 20.8ミリモル) のメタノール (40m1) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (20.8m1, 41.6ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200m1×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。
 15 残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (6.0g, 80%)を得た。

mp 120-121°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1620, 1505, 1418.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{13}O_3F_5$: C, 56.57; H, 3.64

- 20 Found: C, 56.68; H, 3.59.

- 1H-NMR (CDCl_3) δ : 2.84-3.24 (3H, m), 5.38 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.70-6.98 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.50-7.58 (1H, m).
 5) (2RS, 3RS)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5.0g, 13.9ミリモル) のテトラヒドロフラン (150m1) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.3m1, 15.3ミリモル) とトリエチルアミン (2.9m1, 20.8ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200m1) を加えて酢酸エチル (200m1×2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。

残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(4RS, 5SR)-5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(3. 86 g, 78%)を得た。

5 mp 147-148°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1767, 1622, 1607, 1507.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{12}O_2F_5N$: C, 57.15; H, 3.39; N, 3.92

Found: C, 57.12; H, 3.12; N, 3.63.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24-2.56 (2H, m), 4.28-4.44 (1H, m), 5.12 (1H, s), 5.99 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.78-6.92 (1H, m), 6.92-7.08 (1H, m), 7.17 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.50-7.64 (3H, m).

6) (4RS, 5SR)-5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(3. 5 g, 9. 8ミリモル)のエタノール(60 ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(6. 1 ml, 4.9ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(300 ml)で希釈し、酢酸エチル(300 ml × 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパン

20 ノール(2. 27 g, 70%)を得た。

mp 99-100°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1618, 1501, 1427, 1420.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{14}OF_5N$: C, 58.01; H, 4.26; N, 4.23

Found: C, 58.09; H, 4.14; N, 4.07.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (1H, dd, $J = 14.0, 10.6$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 14.0, 3.0$ Hz), 3.36-3.48 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.78-7.00 (2H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.50-7.62 (1H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパンノール(400 mg, 1. 21ミ

リモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (230 mg, 1.21ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (347 mg, 1.81ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (185 mg, 1.21ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (538 mg, 89%)を得た。

mp 194-195°C

10 IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1645, 1622, 1601, 1537, 1507.

Anal. Calcd for C₂₇H₁₉O₂F₆N: C, 64.42; H, 3.80; N, 2.78

Found: C, 64.14; H, 3.59; N, 2.63.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.92 (1H, dd, J = 14.6, 11.2 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 14.6, 3.8 Hz), 3.88 (1H, brs), 4.70-4.88 (1H, m), 5.33 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.78-7.18 (4H, m), 7.22-7.70 (8H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 182

20 N-((1R S, 2S R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパノアミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.21ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (269 mg, 1.81ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (498 mg, 89%)を得た。

mp 126-127°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1645, 1620, 1503, 1427.

Anal. Calcd for C₂₅H₂₂O₂F₆N: C, 64.79; H, 4.78; N, 3.02

Found: C, 64.82; H, 4.57; N, 2.86.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.30-2.46 (2H, m), 2.64-2.92 (4H, m), 4.11 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.22-4.38 (1H, m), 5.04-5.14 (1H, m), 5.39 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.70-6.92 (2H, m), 7.02-7.52 (10H, m).

実施例 183

10 N-((1R S, 2S R)-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3, 4-ジフルオロ安息香酸 (1.0 g, 6.3. 3ミリモル) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビズ-1H-イミダゾール (1.1. 3 g, 6.9. 6ミリモル) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (1.0 g, 3.4. 8ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml) を加え、更に水層の pH が酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (1. 0. 3 g, 77%) を褐色油状物として得た。

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1742, 1694, 1613, 1520, 1433.

Anal. Calcd for C₁₁H₁₀O₃F₂: C, 57.90; H, 4.42

Found: C, 57.78; H, 4.56.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H × 4/5, t, J = 7.4 Hz), 1.33 (3H × 1/5, t, J = 7.4 Hz), 3.94 (2H × 4/5, s), 4.10-4.32 (2H, m), 5.60 (1H × 1/5, s), 7.12-7.34 (1H, m), 7.48-7.86 (2H, m).

2) 3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (9 g, 3.9. 4ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性, 1. 58 g, 3.9. 4ミリモル) を氷冷下加え、室温で 30 分

攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド(9. 43 g, 39. 4ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(50 ml)溶液を滴下し、反応液を室温で3時間攪拌した。反応液を水(200 ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(200 ml × 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:ヘキサン=1:1)で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(10. 9 g, 71%)を得た。

10 mp 48-49°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1694, 1615, 1518, 1429.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{15}O_3F_5$: C, 59.07; H, 3.91

Found: C, 59.06; H, 3.87.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.38 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.53 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.16-7.30 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.70-7.90 (2H, m).

3) 塩化亜鉛(7. 06 g, 51. 8ミリモル)のジエチルエーテル(100 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(3. 92 g, 103. 5ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(10 g, 25. 9ミリモル)のジエチルエーテル(50 ml)溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200 ml)を加え、酢酸エチル(300 ml × 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、(2RS, 3RS)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(9. 84 g, 98%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1620, 1520, 1435.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{17}O_3F_5 \cdot 0.2H_2O$: C, 58.23; H, 4.47

Found: C, 58.07; H, 4.41.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.86–3.12 (4H, m), 3.91 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.00–5.05 (1H, m), 7.04–7.34 (5H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

5) (2RS, 3RS)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (9.7 g, 25.0ミリモル) のメタノール (40m1) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (25m1, 50.0ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200m1 × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (6.7 g, 74%)を得た。

mp 76–77°C

15) IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1713, 1620, 1520, 1435.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.90–3.18 (3H, m), 5.07 (1H, s), 7.04–7.34 (5H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

5) (2RS, 3RS)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5.0 g, 13.9ミリモル) のテトラヒドロフラン (150m1) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.3m1, 15.3ミリモル) とトリエチルアミン (2.9m1, 20.8ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200m1) を加えて酢酸エチル (200m1 × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.81 g, 77%)を得た。

mp 157–158°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1761, 1617, 1524.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{12}O_2F_6N$: C, 57.15; H, 3.39; N, 3.92

Found: C, 57.12; H, 3.26; N, 3.76.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24-2.44 (2H, m), 4.20-4.38 (1H, m), 5.31 (1H, s), 5.76

5 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.04-7.30 (5H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

6) (1RS, 5SR)-5-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4-((4-(トリ

フルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.5 g,

9.8ミリモル)のエタノール (60 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液

(6.1 ml, 4.9ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水

10 (300 ml)で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2)で抽出した。抽出液を飽

和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エ

チル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3, 4-

ジフルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノ

ール (2.43 g, 75%)を得た。

15 mp 99-100°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1618, 1576, 1518, 1429.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{14}OF_5N$: C, 58.01; H, 4.26; N, 4.23

Found: C, 58.01; H, 3.97; N, 4.05.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (1H, dd, $J = 14.0, 10.4$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 14.0,$

20 3.0 Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 4.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.04-7.32 (5H, m),

7.55 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4

- (トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.21 ミ

リモル)のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸

25 (230 mg, 1.21 ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロ

ピル)カルボジイミド・塩酸塩 (347 mg, 1.81 ミリモル)および1-ヒド

ロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (185 mg, 1.21 ミリモル)を加えて室温

で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml)で希釈し、酢酸エチル (100 ml ×

2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩

水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（522mg, 86%）を得た。

mp 197-198°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1626, 1601, 1522, 1424.

5 Anal. Calcd for $C_{27}H_{19}O_2F_6N$: C, 64.42; H, 3.80; N, 2.78

Found: C, 64.20; H, 3.68; N, 2.69.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.10 (2H, m), 4.64-4.84 (1H, m), 5.06-5.18 (1H, m), 6.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.94-7.72 (12H, m), 8.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

実施例 184

10 N-((1R S, 2S R)-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400mg, 1.21ミリ

15 モル)の酢酸エチル (20ml) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (26 9ml, 1.81ミリモル) および飽和重曹水 (20ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (1.00ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (471mg, 8

20 4%)を得た。

mp 114-115°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1647, 1620, 1518, 1433.

Anal. Calcd for $C_{25}H_{22}O_2F_6N$: C, 64.79; H, 4.78; N, 3.02

Found: C, 64.88; H, 4.59; N, 2.90.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26-2.50 (2H, m), 2.58-2.80 (2H, m), 2.82-2.96 (2H, m), 3.36 (1H, brs), 4.22-4.40 (1H, m), 4.81 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 5.34 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.98-7.38 (10H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 185

N-((1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレンイル)-1-(4-(ト

リフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -1-ナフタレンカルボキサミド

1) 1'-アセトナフトン (28.29 g, 0.1662ミリモル) とエタノール (0.5 ml) の炭酸ジエチル (200 ml) 溶液に水素化ナトリウム (13.3 g, 60%油性, 0.332モル) を少しづつ加え、80°Cで1.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、希塩酸で酸性にし、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=20:1-6:1) で精製し、(1-ナフトイル) 酢酸エチル (38.14 g, 95%) を黄色液体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.21 (2.4H, t, J = 7.2 Hz), 1.36 (0.6H, t, J = 7.1 Hz), 4.11 (1.6H, s), 4.20 (1.6H, q, J = 7.2 Hz), 4.31 (0.4H, q, J = 7.1 Hz), 5.50 (0.2H, s), 7.44-7.67 (4H, m), 7.86-7.95 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.75 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 1740, 1682, 1315, 1211, 802, 775 cm⁻¹

2) (1-ナフトイル) 酢酸エチル (10.2 g, 39.9ミリモル) のアセトニトリル (100 ml) 溶液に4-(トリフルオロメチル) ベンジルブロミド (9.54 g, 39.9ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水 (500 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:トルエン=1:1) で精製した。得られたモノアルキル体の粗生成物 (7.46 g, 18.63ミリモル) のエーテル (100 ml) 溶液に、塩化亜鉛 (5.07 g, 37.3ミリモル) および水素化ホウ素ナトリウム (2.82 g, 74.5ミリモル) より調製したZn(NH₄)₂のエーテル (100 ml) 溶液を加え、室温で30分攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製した。得られた還元体の粗生成物 (3.74 g, 9.29ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml, 20ミリモル) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液 (40 ml) に注ぎ、酢酸エチル (100 ml × 2) で

抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(2 R S, 3 R S)-3-ヒドロキシ-3-(1-ナフタレニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオノン酸(2.48 g, 16%)を得た。

5 mp 151-152°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{17}F_3O_3 \cdot 0.1H_2O$: C, 67.05; H, 4.61

Found: C, 67.02; H, 4.45.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.87 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.10-3.40 (2H, m), 6.04 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.42-7.62 (3H, m), 7.72-7.98 (3H, m), 8.03 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

3) (2 R S, 3 R S)-3-ヒドロキシ-3-(1-ナフタレニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオノン酸(2.64 g, 7.05 ミリモル)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液にジフェニルホスホリルアジド(1.67 mL, 7.76 ミリモル)およびトリエチルアミン(1.5 mL, 10.6 ミリモル)を加えて1時間加熱還流した。反応液を水(300 mL)で希釈し、酢酸エチル(200 mL × 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4 R S, 5 S R)-5-(1-ナフタレニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(2.19 g, 84%)を得た。

mp 202-203°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1761.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{16}F_3NO_2$: C, 67.92; H, 4.34; N, 3.77

25 Found: C, 67.90; H, 4.15; N, 3.63.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15 (1H, dd, $J = 13.6, 4.4$ Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 13.6, 10.2$ Hz), 4.46-4.64 (1H, m), 5.38 (1H, brs), 6.53 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.46-7.80 (4H, m), 7.80-8.00 (3H, m).

4) (4R S, 5S R)-5-(1-ナフタレニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2. 10 g, 5. 6
 6 ミリモル) のエタノール (30 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.
 53 ml, 28. 3 ミリモル) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水
 5 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物の酢酸エチル (100 ml) 溶液に HC 1・酢酸エチル溶液を加え、溶媒を濃縮し、得られた粗結晶をエーテルで洗浄し、(1R S, 2S R)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸
 10 塩 (1. 56 g, 72%) を得た。

mp 229-230°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1761.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₉ClF₃NO · 0.1H₂O: C, 62.62; H, 5.04; N, 3.65

Found: C, 62.44; H, 5.07; N, 3.88.

15 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 2.80-3.04 (2H, m), 3.96-4.10 (1H, m), 5.93 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.46-7.62 (3H, m), 7.78-7.96 (3H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.0 Hz).

5) (1R S, 2S R)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (1.50 mg, 0.39
 20 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 1-ナフトイルクロリド (8.9 ml, 0.59 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (1.72 mg, 88%) を得た。

25 mp 217-218°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1615, 1591, 1537, 1526.

Anal. Calcd for C₃₁H₂₄F₃NO₂: C, 74.54; H, 4.84; N, 2.80

Found: C, 74.33; H, 4.96; N, 2.76.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80-3.14 (3H, m), 4.94-5.12 (1H, m), 6.04 (1H, brs), 6.32

(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-8.00 (15H, m), 8.45 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 186

4-フルオロ-N-((1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレンイル)-5-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (112 mg, 0.59ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.10 ml, 1.18ミリモル) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1R S, 2S R)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレンイル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (147 mg, 72%)を得た。

mp 195-196°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1644, 1620, 1514.

Anal. Calcd for $C_{31}H_{23}F_4NO_2$: C, 71.95; H, 4.48; N, 2.71

Found: C, 71.67; H, 4.63; N, 2.56.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.78 (1H, d, J = 3.0 Hz), 2.80-3.16 (2H, m), 4.96-5.14 (1H, m), 6.05 (1H, s), 6.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98-7.10 (1H, m), 7.14-7.30 (3H, m), 7.40-8.00 (11H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 187

N-((1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレンイル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-2-ナフタレンカルボキサミド (1R S, 2S R)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレンイル)-3-(4-(トリフ

ルオロメチル) フェニル) -2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 2-ナフトイルクロリド (112 mg, 0.59 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物 (160 mg, 82%) を得た。

mp 251-252°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1644, 1620.

Anal. Calcd for $C_{31}H_{24}F_3NO_2$: C, 74.54; H, 4.84; N, 2.80

10 Found: C, 74.25; H, 4.56; N, 2.75.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82-3.30 (3H, m), 4.80-5.00 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.50-7.80 (6H, m), 7.80-7.98 (6H, m), 8.12 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

15 実施例 188

4-フルオロ-N-((1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルベンズアミド (1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 4-フルオロベンゾイルクロリド (70 ml, 0.59 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物 (152 mg, 83%) を得た。

25 mp 194-195°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1638, 1605, 1539, 1501.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{21}F_4NO_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.32; H, 4.54; N, 2.94.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.18 (3H, m), 4.76-4.92 (1H, m), 5.98 (1H, brs), 6.40

(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00-7.14 (4H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46-7.70 (5H, m), 7.80-7.96 (3H, m), 8.38 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 189

N-((1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(1R S, 2S R)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド (87.5 ml, 0.59 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (178 mg, 88%)を得た。

mp 232-233°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1644, 1534.

Anal. Calcd for C₂₈H₂₁F₆NO₂: C, 64.99; H, 4.09; N, 2.71.

Found: C, 64.77; H, 3.93; N, 2.55.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.68-2.74 (1H, m), 2.80-3.20 (2H, m), 4.82-5.00 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.50-7.78 (7H, m), 7.82-7.98 (3H, m), 8.39 (1H, d, J = 8.0 Hz).

実施例 190

N-((1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(1R S, 2S R)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (87.8 ml, 0.59 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌

した。反応液を水(50m1)で希釈し、酢酸エチル(50m1×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(141mg, 79%)を得た。

5 得た。

mp 156-157°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1508.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{28}F_3NO_2$: C, 71.19; H, 6.20; N, 3.07

Found: C, 71.14; H, 6.43; N, 3.06.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.44 (5H, m), 1.50-1.80 (5H, m), 1.86-2.10 (1H, m), 2.70-3.10 (2H, m), 3.15 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.52-4.70 (1H, m), 5.74 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.84 (1H, s), 7.05 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.44-7.70 (3H, m), 7.78-7.98 (3H, m), 8.29 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例 191

15 N-((1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(2-チエニル)酪酸アミド-4-(2-チエニル)酪酸(86m1, 0.59ミリモル)のテトラヒドロフラン(5m1)溶液に、オキサリルクロリド(0.10m1, 1.18ミリモル)およびN, N-ジメチルホルムアミド(0.01m1)を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5m1)溶液に(1R S, 2S R)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.39ミリモル)および飽和重曹水(5m1)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50m1)で希釈し、酢酸エチル(50m1×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(110mg, 56%)を得た。

mp 139-140°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1651, 1644, 1514.

Anal. Calcd for $C_{28}H_{26}F_3NO_2S \cdot 0.1H_2O$: C, 67.34; H, 5.29; N, 2.80

Found: C, 67.18; H, 5.44; N, 2.69.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80-2.00 (2H, m), 2.02-2.30 (2H, m), 2.60-3.04 (5H, m), 4.58-4.76 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.85 (1H, s), 6.64-6.70 (1H, m), 6.86-6.96 (1H, m), 7.00-7.18 (3H, m), 7.36-7.70 (5H, m), 7.76-7.96 (3H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 192

4-フルオロ-N-((1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

10 1) 4-メトキシ安息香酸 (26.2 g, 172ミリモル) のテトラヒドロフラン (150m1) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (30.7 g, 189ミリモル) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (27.1 g, 94.7ミリモル) を加え、60°Cで2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50m1) および水 (50m1) を加え、更に水層の pH が酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200m1 × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) で精製し、3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (37.6 g, 94%w/w, 92%) を無色油状物として得た。

20 IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1682, 1601, 1576.

Anal. Calcd for C₁₂H₁₄O₄: C, 64.85; H, 6.35

Found: C, 64.93; H, 6.26.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.85 (3/10H, s), 3.88 (27/10H, s), 3.94 (18/10H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.58 (1/10H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.70-7.78 (2/10H, m), 7.88-7.98 (18/10H, m).

25 2) 3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (20 g, 84.6ミリモル) のアセトニトリル (200m1) 溶液に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (20.2 g, 84.6ミリモル) および炭酸カリウム (23.4 g, 169ミリモル) を加え、60°Cにて2時間攪拌した。反応液を減圧留去後、水 (5

0.0 m l) で希釈し、酢酸エチル (5.00 m l × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン : ヘキサン = 1 : 1 - トルエン) で精製し 3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (1.9. 2 g, 5.6%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1732, 1682, 1601, 1576.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{19}F_3O_4$: C, 63.15; H, 5.03

Found: C, 63.14; H, 4.83.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.37 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.85 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.58 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.8 Hz).

3) 塩化亜鉛 (12.3 g, 90.4 ミリモル) のジエチルエーテル (1.50 m l) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (6.85 g, 181 ミリモル) を加えて室温で 30 分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (1.7. 2 g, 4.5. 2 ミリモル) のジエチルエーテル (5.0 m l) 溶液を加えて室温で 30 分攪拌した。氷冷下、反応液に 1 規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (2.00 m l) を加え、酢酸エチル (3.00 m l × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 - 2 : 1) で精製し、(2R S, 3R S)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (1.5. 1 g, 25.87%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728, 1615, 1586, 1514.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{21}F_3O_4$: C, 62.82; H, 5.54

Found: C, 62.71; H, 5.42.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.72 (1H, d, J = 2.6 Hz), 2.90-3.10

(3H, m), 3.81 (3H, s), 3.87 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.96-5.04 (1H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz).

4) (2R S, 3R S)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-((4-
5 - (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (14.7 g,
38.4ミリモル) のメタノール (60ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水
溶液 (38.5ml, 77ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規
定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200ml×2) で抽出した。抽出液を水お
よび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を
10 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2R S, 3R S)-3-ヒドロキシ-3-
(4-メトキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)
プロピオン酸 (11.7 g, 86%)を得た。

mp 113-114°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1614, 1514.

15 Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}F_3O_4$: C, 61.02; H, 4.84
Found: C, 61.03; H, 4.85.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.03 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.98-5.06 (1H, m), 6.89 (2H,
d, J = 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47
(2H, d, J = 8.0 Hz).

20 5) (2R S, 3R S)-3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-((4-
- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸 (10.0 g, 28.
2ミリモル) のテトラヒドロフラン (250ml) 溶液に、ジフェニルホスホリル
アジド (6.7ml, 31.1ミリモル) とトリエチルアミン (5.9ml, 42.
3ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200ml) を
25 加えて酢酸エチル (200ml×2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹
水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留
物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4R S, 5S R)-5-(4-メトキ
シフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-1,3-オ
キサゾリジン-2-オン (9.89 g, 99%)を得た。

mp 164–165°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1755, 1615, 1516.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{16}F_3NO_3$: C, 61.54; H, 4.59; N, 3.99

Found: C, 61.25; H, 4.50; N, 3.82.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.83 (3H, s), 4.23 (1H, q, $J = 7.8$ Hz), 5.32 (1H, brs), 5.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.88–7.00 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20–7.32 (2H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

6) (4R S, 5S R)–5–(4–メトキシフェニル)–4–((4–(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)–1; 3–オキサゾリジン–2–オン (7.0 g, 19.

10 9ミリモル)のエタノール (100 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 2.45 ml, 99.6ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル–ヘキサンから再結晶させて、(1R S, 2S R)–2–アミノ–1–(4–メトキシフェニル)–3–(4–(トリフルオロメチル)フェニル)–1–プロパノール (5.87 g, 91%)を得た。

mp 116–117°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1614, 1584, 1514.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{18}F_3NO_2$: C, 62.76; H, 5.58; N, 4.31

20 Found: C, 62.74; H, 5.58; N, 4.23.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–1.80 (2H, br), 2.45 (1H, dd, $J = 13.6, 10.0$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 13.6, 3.2$ Hz), 3.18–3.34 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.58 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22–7.38 (4H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

25 7) (1R S, 2S R)–2–アミノ–1–(4–メトキシフェニル)–3–(4–(トリフルオロメチル)フェニル)–1–プロパノール (450 mg, 1.38 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4–フルオロナフタレンカルボン酸 (263 mg, 1.38 ミリモル) および1–エチル–3–(3–ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (397 mg, 2.08 ミリモル) および1–ヒドロキシ-

1 H-ベンゾトリアゾール (212 mg, 1.38 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物 (558 mg, 81%)を得た。

mp 184-185°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1643, 1626, 1601.

Anal. Calcd for C₂₈H₂₃F₄NO₃: C, 67.60; H, 4.66; N, 2.82

Found: C, 67.37; H, 4.49; N, 2.87.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.83 (1H, dd, J = 14.4, 10.6 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 3.81 (3H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 4.99 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.04-7.16 (1H, m), 7.24-7.44 (5H, m), 7.44-7.60 (4H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.0 Hz).

実施例 193

15 N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.38 ミリモル) の
20 酢酸エチル (20 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (308 ml, 2.07 ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて表題化合物 (574 mg, 91%)を得た。

25

mp 116-117°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1645, 1615.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₆F₃NO₃: C, 68.26; H, 5.73; N, 3.06

Found: C, 68.10; H, 5.99; N, 2.99.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.37 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.60-2.90 (4H, m), 3.04-3.20 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.32-4.50 (1H, m), 4.72-4.84 (1H, m), 5.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.08-7.40 (9H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz).

5 実施例 194

N-[(1R S, 2S R) -2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

1) (4-クロロベンゾイル) 酢酸エチル

10 4-クロロ安息香酸 15. 77 g (100. 7ミリモル) のテトラヒドロフラン 100m1 溶液に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール 18. 0 g (111ミリモル) を室温で加え、そのまま 6 時間攪拌した。この混合物にマロン酸モノエチルエステルモノマグネシウム塩 15. 9 g (55. 4ミリモル) を室温で加え、60°C で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1)、目的物を得た。

赤色液体 収量 19. 64 g 収率 86%

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.26 (2.4H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (0.6H, t, J = 7.0 Hz), 3.97 (1.6H, s), 4.22 (1.6H, q, J = 7.1 Hz), 4.27 (0.4H, q, J = 7.1 Hz), 5.64 (0.2H, s), 7.40 (0.4H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1.6H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (0.4H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (1.6H, d, J = 8.0 Hz); IR (neat) 1742, 1690, 1622, 1590, 1325, 1265, 1200, 1092, 1013 cm⁻¹

25 2) 3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル

(4-クロロベンゾイル) 酢酸エチル 14. 28 g (63. 00ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 100m1 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 2. 52 g (63. 0ミリモル) を加え、そのまま 0. 5 時間攪拌し

た。4-(トリフルオロメチル)ベンジルプロミド 15.1 g (63.0 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 20 mL 溶液を室温で加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1 - 9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 18.87 g 収率 78%

mp 69-70°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.38 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 1717, 1690, 1590, 1329, 1283, 1229, 1179, 1157, 1111, 1092, 1071, 845, 828 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{O}_3$: C, 59.31%; H, 4.19. Found: C, 59.29; H, 4.05.

(3) (2R S, 3R S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 7.18 g (52.7 ミリモル) をジエチルエーテル 100 mL 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 3.98 g (105 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル 10.13 g (26.33 ミリモル) のジエチルエーテル 50 mL 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1 - 3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 9.971 g 収率 98%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.90-3.14 (4H, m), 3.90 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.04 (1H, dd, J = 3.0 Hz, 4.8 Hz), 7.19 (2H, d, J =

8.2 Hz), 7.34 (4H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.2 Hz); IR (neat) 3466, 1715, 1325, 1163, 1125, 1109, 1069, 1019, 829 cm⁻¹

4) (2R S, 3R S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸

5 (2R S, 3R S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル9. 756 g (25. 22ミリモル)のメタノール40m1-テトラヒドロフラン40m1溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液50. 4m1 (50. 4ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出

10 した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量7. 152 g 収率79%

mp 100-101°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.94-3.13 (3H, m), 5.09 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (4H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz);

15 IR (KBr) 3400-2550, 1696, 1323, 1167, 1130, 1119, 1107, 828 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₄ClF₃O₃: C, 56.92; H, 3.93. Found: C, 56.98; H, 3.73.

5) (4R S, 5S R)-5-(4-クロロフェニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2R S, 3R S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸6. 931 g (19. 32ミリモル)のテトラヒドロフラン80m1溶液にトリエチルアミン4. 04m1 (29. 0ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド5. 85 g (21. 3ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量6. 120 g 収率89%

mp 159-160°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.24-2.40 (2H, m), 4.20-4.32 (1H, m), 5.02 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.0

Hz); IR (KBr) 3248, 1736, 1327, 1167, 1138, 1109, 1096, 1067 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₃ClF₃NO₂: C, 57.40; H, 3.68; N, 3.94. Found: C, 57.41; H, 3.58; N, 3.85.

- 6) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール

(4R S, 5S R)-5-(4-クロロフェニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 5. 902 g (16. 59ミリモル)と水酸化ナトリウム 2. 65 g (66. 4ミリモル)をエタノール 40 ml-水 2. 5 ml 中で、7時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、そのまま10分間攪拌した。生じた沈殿をろ過して集め、水で洗浄して、目的物を得た。

白色結晶 収量 4. 902 g 収率 90 %

mp 103-105°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.41 (1H, dd, J = 10.3 Hz, 13.5 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 3.1 Hz, 13.7 Hz), 3.29 (1H, ddd, J = 3.3 Hz, 4.9 Hz, 10.5 Hz), 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.31-7.40 (4H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3150-2760, 1329, 1165, 1130, 1115, 1069, 1042, 851 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₆H₁₅ClF₃NO: C, 58.28; H, 4.59; N, 4.25. Found: C, 58.03; H, 4.72; N, 4.16.

7) N-[(1R S, 2S R)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0. 173 g (0. 525ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0. 10 g (0. 52ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 80 mg (0. 52ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0. 10 g (0. 52ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 216 g 収率 82%

mp 203–204°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.93 (1H, dd, $J = 10.6$ Hz, 14.4 Hz), 3.11 (1H, dd, $J = 3.1$ Hz, 13.3 Hz), 4.66–4.81 (1H, m), 4.95 (1H, t, $J = 4.6$ Hz), 5.43 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 9.9 Hz), 5 7.20 (1H, dd, $J = 5.5$ Hz, 8.1 Hz), 7.33–7.57 (11H, m), 7.71 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3343, 1638, 1620, 1601, 1534, 1327, 1159, 1125, 1069, 833 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{NO}_2$: C, 64.61; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.42; H, 3.98; N, 2.61.

実施例 195

10 4-フルオロ-N-((1R S, 2S R)-2-(3-フラニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-フランカルボン酸 (25.5 g, 227ミリモル) のテトラヒドロフラン (200m1) 溶液に 1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (40.5 g, 150ミリモル) を加え、60°Cで2時間攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (35.8 g, 125ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液に酢酸エチル (50m1) および水 (50m1) を加え、更に水層の pHが酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200m1 × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、3-(3-フラニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (42 g, 100%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1738, 1682.

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 58.76; H, 5.59

25 Found: C, 58.90; H, 5.56.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.78 (18/10H, s), 4.21 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.37 (1/10H, s), 6.57 (1/10H, s), 6.79 (9/10H, s), 7.40–7.50 (1H, m), 7.90 (1/10H, s), 8.11 (9/10H, s).

2) 3-(3-フラニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (20 g, 110ミリモ

ル) の 1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性, 4.4 g, 110 ミリモル) を氷冷下加え、室温で 30 分攪拌した。反応液の中に 4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (26.2 g, 110 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で 3 時間攪拌した。反応液を水 (300 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶させて、3-(3-フラニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (28.8 g, 77%)を得た。

10 mp 55-56°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1682.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{16}F_3O_4$: C, 60.00; H, 4.44

Found: C, 59.89; H, 4.38.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.35 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.06-4.24 (3H, m), 6.76-6.80 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.09 (1H, s).

3) 塩化亜鉛 (16.0 g, 117 ミリモル) のジエチルエーテル (250 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (8.9 g, 235 ミリモル) を加えて室温で 2 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(3-フラニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (20 g, 58.8 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で 30 分攪拌した。氷冷下、反応液に 1 規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(2RS, 3RS)-3-(3-フラニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (19.7 g, 98%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{17}F_3O_4$: C, 59.65; H, 5.01

Found: C, 59.35; H, 5.19.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.00 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.80 (1H, d, J = 3.8 Hz), 2.86-3.14 (3H, m), 3.96 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.01 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.40 (1H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.60 (4H, m).

4) (2R S, 3R S)-3-(3-フラニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (19.0 g, 55.5 ミリモル) のメタノール (100 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.5 ml, 111 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソブロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて (2R S, 3R S)-3-(3-フラニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (15.1 g, 86%)を得た。

mp 104-105°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1713.

15 Anal. Calcd for C₁₆H₁₉F₃O₄: C, 57.33; H, 4.17
Found: C, 57.42; H, 4.15.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.90-3.20 (3H, m), 5.02 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.39 (1H, s), 7.26 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.2 Hz).

5) (2R S, 3R S)-3-(3-フラニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (10.0 g, 31.8 ミリモル) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (7.5 ml, 35.0 ミリモル) とトリエチルアミン (6.7 ml, 47.7 ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソブロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて (4R S, 5S R)-5-(3-フラニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (8.25 g, 83%)を得た。

mp 111-112°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1759.

Anal. Calcd for $C_{15}H_{12}F_3NO_3$: C, 57.88; H, 3.89; N, 4.50

Found: C, 57.94; H, 3.97; N, 4.38.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48–2.72 (2H, m), 4.12–4.28 (1H, m), 5.09 (1H, brs), 5.75
5 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.47 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.48–7.62 (4H,
m).

6) (4RS, 5SR)-5-(3-フラニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)
フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (7.0 g, 22.5ミリモ
ル) のエタノール (100 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (14.0
10 ml, 112.5ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (3
00 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食
塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル
-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フラニル)
-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (5.54 g, 8
15 6%)を得た。

mp 91–92°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1572, 1500, 1331.

Anal. Calcd for $C_{14}H_{14}F_3NO_2$: C, 58.95; H, 4.95; N, 4.91

Found: C, 58.91; H, 5.08; N, 4.78.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (1H, dd, J = 13.6, 9.8 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 14.0,
3.6 Hz), 3.20–3.32 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.44 (1H, s), 7.30
(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.40–7.50 (2H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フラニル)-3-(4-(トリフルオ
ロメチル)フェニル)-1-プロパノール (500 mg, 1.75ミリモル) のアセ
25 トニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (333 mg,
1.75ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジ
イミド・塩酸塩 (504 mg, 2.63ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベ
ンゾトリアゾール (268 mg, 1.75ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。
反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。

抽出液を 1 規定塩酸、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4：1）で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（573mg, 71%）を得た。

5 mp 206-207°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1626, 1601, 1537, 1329.

Anal. Calcd for $C_{25}H_{19}F_4NO_3$: C, 65.64; H, 4.19; N, 3.06

Found: C, 65.49; H, 4.37; N, 2.91.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (1H, dd, $J = 14.2, 10.2$ Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 14.2, 4.2$ Hz), 3.24 (1H, brs), 4.70-4.88 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.51 (1H, s), 6.92-7.08 (1H, m), 7.12-7.24 (1H, m), 7.30-7.62 (8H, m), 7.70 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

実施例 196

N-((1R S, 2S R)-2-(3-フラニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド
 (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(3-フラニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (500mg, 1.75ミリモル) の酢酸エチル (20ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (390ml, 2.63ミリモル) および飽和重曹水 (20ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (650mg, 89%)を得た。

mp 134-135°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1520.

Anal. Calcd for $C_{23}H_{22}F_3NO_3$: C, 66.18; H, 5.31; N, 3.36

Found: C, 66.18; H, 5.40; N, 3.22.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.64-2.92 (4H, m), 3.08-3.36 (1H, m), 4.26-4.44 (1H, m), 4.75 (1H, s), 5.30-5.50 (1H, m), 6.31 (1H, s), 7.06-7.34 (7H, m), 7.38 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

実施例 197

N-[(1R S, 2R S) -2- (5-クロロ-2-チエニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] -4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

5 1) 3- (5-クロロ-2-チエニル) -3-オキソプロピオン酸エチル

5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 10. 12 g (62. 24ミリモル) のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール 11. 1 g (68. 5ミリモル) を室温で加え、そのまま 6 時間攪拌した。この混合物にマロン酸モノエチルエステルモノマグネシウム塩 9. 81 g (34. 2ミリモル) を室温で加え、60°Cで 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 6 / 1)、目的物を得た。

15 暗赤色液体 収量 13. 89 g 収率 96%

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.85 (2H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 4.0 Hz); IR (neat) 1738, 1667, 1418, 1329, 1215, 1017 cm⁻¹

2) 3- (5-クロロ-2-チエニル) -3-オキソ-2- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] プロピオン酸エチル

3- (5-クロロ-2-チエニル) -3-オキソプロピオン酸エチル 13. 57 g (58. 32ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 100 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 2. 33 g (58. 3ミリモル) を加え、そのまま 0. 5 時間攪拌した。4- (トリフルオロメチル) ベンジルブロミド 13. 9 g (58. 3ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 20 ml 溶液を室温で加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15 / 1 - 9 / 1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1.8. 30 g 収率 80 %

mp 87-88°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.36 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.94 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 4.0 Hz); IR (KBr) 1721, 1659, 1418, 1329, 1285, 1236, 1155, 1119, 1071 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₇H₁₄ClF₃O₃S: C, 52.25; H, 3.61. Found: C, 52.22; H, 3.42.

3) (2R S, 3R S)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル

10 塩化亜鉛 6.47 g (47.5ミリモル) をジエチルエーテル 100 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 3.59 g (94.9ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピ

15 オン酸エチル 9.272 g (23.73ミリモル) のジエチルエーテル 50 ml 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1 - 3/1)、

20 目的物を得た。

無色液体 収量 9.093 g 収率 98 %

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 0.99 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.96-3.16 (4H, m), 3.96 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.15 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (neat) 3459, 1715, 1325, 1163, 1125, 1109, 1069, 1020 cm⁻¹

4) (2R S, 3R S)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸

(2R S, 3R S)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル 8.878 g (22.60

ミリモル) のメタノール 30mL 一 テトラヒドロフラン 30mL 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 4.5.2mL (4.5.2ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル - ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 白色結晶 収量 7.092g 収率 86%

mp 150-151°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 3.06-3.15 (3H, m), 5.17 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.79 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3382, 3050-2650, 1698, 1333, 1159, 1130, 1111, 1071, 802 cm⁻¹; Anal.

10 Calcd for C₁₅H₁₂ClF₃O₃S: C, 49.39; H, 3.32. Found: C, 49.40; H, 3.29.

5) (4RS, 5RS)-5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 3-オキサンゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸 6.918g (18.97ミリモル) のテトラヒドロフラン 80mL 溶液にトリエチルアミン 3.97mL (28.4ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 5.74g (20.9ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1 - 1 / 1)、ジエチルエーテル - ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

20 白色結晶 収量 5.985g 収率 87%

mp 127-128°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.54-2.75 (2H, m), 4.25 (1H, ddd, 4.7 Hz, 8.0 Hz, 10.1 Hz), 5.10 (1H, br s), 5.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.89 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz); IR (KBr) 3248, 1736, 1327, 1159, 1127, 1069 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₅H₁₁ClF₃NO₂S: C, 49.80; H, 3.06; N, 3.87. Found: C, 49.77; H, 2.95; N, 3.65.

25 6) (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[4-

(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール

(4RS, 5RS)-5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 3-オキサンゾリジン-2-オン 2.951g (8.157ミリ

モル) と水酸化ナトリウム 1. 31 g (32. 6ミリモル) をエタノール 30 ml
一水 1. 5 ml 中で、7時間加熱還流した。反応液を食塩水で希釈し、酢酸エチル
で2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。
5 残留物をシリカゲル (APS タイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキ
サン/酢酸エチル = 3 / 1 - 酢酸エチル)、酢酸エチル - ヘキサンより結晶化して、
目的物を得た。

白色結晶 収量 1. 318 g 収率 48 %

mp 86-87°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 2.49 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 13.7 Hz),
2.92 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 13.7 Hz), 3.28-3.38 (1H, m), 4.77 (1H, d, J = 4.8
10 Hz), 6.79 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.30 (2H, d, J =
8.6 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3100-2700, 1327, 1163, 1117,
1069, 1038, 802 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₄H₁₃ClF₃NOS: C, 50.08; H, 3.90; N, 4.17.
Found: C, 49.99; H, 3.92; N, 4.11.

7) N- [(1R S, 2R S)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-
15 1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-
カルボキサミド

(1R S, 2R S)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[4-(トリ
フルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0. 168 g (0. 500ミリモ
ル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0. 10 g (0. 50ミリモル)、1-ヒドロキ
20 シベンゾトリアゾール水和物 77 mg (0. 50ミリモル) をアセトニトリル 10
ml 中で搅拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミ
ド・塩酸塩 0. 10 g (0. 50ミリモル) を加え、室温で一晩搅拌した。反応液
を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウム
で乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチ
25 ル - ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 186 g 収率 73 %

mp 201-203°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz) δ 2.95 (1H, dd, J = 10.6 Hz,
14.0 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 14.6 Hz), 4.66-4.80 (1H, m), 5.10 (1H,
t, J = 4.7 Hz), 5.86 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.85 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.91

(1H, d, J = 4.0 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9 Hz, 10.1 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 8.0 Hz), 7.39–7.64 (7H, m), 7.79 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3275, 1644, 1626, 1537, 1325, 1167, 1121, 1069, 760 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₅H₄₈ClF₄NO₂S: C, 59.12; H, 3.57; N, 2.76. Found: 5 C, 59.05; H, 3.47; N, 2.49.

実施例 198

N-[(1R S, 2R S)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

10 (1R S, 2R S)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.235g (0.700ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸0.13g (0.70ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11g (0.70ミリモル)をアセトニトリル10mL中で搅拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.13g (0.70ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

20 白色結晶 収量0.298g 収率84%

mp 184–185°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.94–2.06 (2H, m), 2.15–2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.5 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.1 Hz), 4.25 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.63–4.76 (1H, m), .15 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.8 Hz), 6.19 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.84 (2H, s), 7.00–7.21 (3H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3283, 1638, 1526, 1327, 1161, 1125, 1069 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₆H₂₃ClF₃NO₂S: C, 61.72; H, 4.58; N, 2.77. Found: C, 61.57; H, 4.35; N, 2.71.

実施例 199

1, 1-ジメチルエチル (1 R S, 2 S R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル)-
 1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート
 1) 4-ピリジンカルボン酸 (50.0 g, 406ミリモル)のテトラヒドロブ
 ラン (250 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (72.5
 5 g, 447ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチ
 ルマグネシウム塩 (82.9 g, 487ミリモル) を加え、30分加熱還流した。
 反応液に酢酸エチル (200 ml) および水 (200 ml) を加え、更に水層の pH
 が 7 になるまでクエン酸を加えた。反応液を酢酸エチル (400 ml × 2) で抽
 出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。
 10 残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄後、ジイソプロピルエーテル-
 ヘキサンから再結晶させて、3-オキソ-3-(4-ピリジル)プロピオン酸エチル (1
 3.3 g, 17%)を得た。

mp 60-61°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1744, 1699, 1651, 1634, 1595, 1553.

15 Anal. Calcd for $C_{10}H_{11}NO_3$: C, 62.17; H, 5.74; N, 7.25
 Found: C, 62.17; H, 5.86; N, 7.22.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3/7H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.35 (18/7H, t, $J = 7.2$ Hz),
 4.00 (2/7H, s), 4.18-4.40 (2H, m), 5.77 (6/7H, s), 7.61 (12/7H, d, $J = 4.8$
 Hz), 7.74 (2/7H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.71 (12/7H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.83 (2/7H,
 20 d, $J = 4.8$ Hz), 12.44 (6/7H, s).

2) 3-オキソ-3-(4-ピリジル)プロピオン酸エチル (13.9 g, 72.0
 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (6
 0%油性, 2.88 g, 72.0ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。
 反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (17.2 g, 72.0
 25 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で
 4時間攪拌した。反応液を水 (300 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (500 ml
 × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム
 で乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ
 ン:酢酸エチル=4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、3

-オキソ-3-(4-ピリジル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(10.9g, 43%)を得た。

mp 64-65°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1699.

5 Anal. Calcd for $C_{18}H_{16}F_3NO_3$: C, 61.54; H, 4.59; N, 3.99
Found: C, 61.61; H, 4.44; N, 3.93.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.39 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.66-7.78 (2H, m), 8.76-8.88 (2H, m).

10 3) 塩化亜鉛(8.14g, 59.8ミリモル)のジエチルエーテル(200m
l)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(4.53g, 120ミリモル)を加えて室温
で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-(4-ピリジル)-2-
(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(10.
5g, 29.9ミリモル)のジエチルエーテル(50m1)溶液を加えて室温で3
15 0分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に飽和重曹水
をpHが8になるまで加え、酢酸エチル(300m1×2)で抽出した。抽出液を
水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ジイソプロピ
ルエーテル-ヘキサンより再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-
20 (4-ピリジル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオ
ン酸エチル(9.52g, 90%)を得た。

mp 78-80°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1726, 1630, 1618.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.72-2.82 (1H, m), 2.90-3.20 (2H,
25 m), 3.58 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 3.97 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.21 (1H, s), 7.16
(2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40-7.70 (4H, m), 8.59 (2H, d, $J = 6.2$ Hz).
4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)-2-((4-(トリ
フルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(9.36g, 26.5
ミリモル)のメタノール(40m1)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(2

6 m l, 5.2ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水を加えpHを6に調整し、酢酸エチル(200m1×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)-2-(4-
5 (トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(7.8g, 90%)を得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1725.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 3.10-3.24 (3H, m), 5.26 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.73 (2H, d, J = 6.6 Hz).

5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(7.8g, 24.0ミリモル)のテトラヒドロフラン(100m1)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(4.6m1, 21.3ミリモル)とトリエチルアミン(6.76m1, 48.4ミリモル)を加え、終夜加熱還流した。反応液を放冷後、水(200m1)を加えて酢酸エチル(200m1×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製しジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて(4RS, 5SR)-5-(4-ピリジル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(2.50g, 58%)を得た。

mp 212-213°C

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1755, 1609.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₃F₃N₂O₂: C, 59.63; H, 4.07; N, 8.69

25 Found: C, 59.71; H, 3.99; N, 8.56.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20-2.48 (2H, m), 4.26-4.38 (1H, m), 5.33 (1H, brs), 5.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.68 (2H, d, J = 6.0 Hz).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-ピリジル)-4-(4-(トリフルオロメチル)

フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (500 mg, 1. 55ミリモル) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に二炭酸ジ-t-ブチル (406 mg, 1. 86ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (19. 6 mg, 0. 16ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加えて酢酸エチル (250 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR) -2-オキソ-5-(4-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (571 mg, 87%) を得た。

mp 166-168°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1821, 1726.

Anal. Calcd for C₂₁H₂₁F₃N₂O₄: C, 59.71; H, 5.01; N, 6.63

Found: C, 59.65; H, 5.05; N, 6.34.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 2.61 (1H, dd, J = 14.2, 8.0 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 14.2, 5.4 Hz), 4.80-4.98 (1H, m), 5.67 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.54 (2H, d, J = 6.0 Hz).

7) (4RS, 5SR) -2-オキソ-5-(4-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (500 mg, 1. 18ミリモル) のメタノール (2. 8 ml) に 0. 5N水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (2. 8 ml, 1. 40ミリモル) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加えて酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (391 mg, 83%) を得た。

mp 198-200°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1682, 1605, 1528.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.35 (9H, s), 2.72-2.82 (2H, m), 3.61 (1H, brs), 4.11 (1H, brs), 4.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.99 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.36

(2H, d, J = 6.0 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.61 (2H, d, J = 6.0 Hz).

実施例 200

4-フルオロ-N-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル)-1-((4-((トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサ

5 ミド

1) 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル)-1-((4-((トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート (300 mg, 0.76ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (3 ml) を加え、室温で 10 分攪拌した。反応液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-ピリジル)-3-(4-((トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (135 mg, 60%) を得た。

mp 97-98°C

15 IR $\nu_{max}^{KBr\text{cm}^{-1}}$: 1603, 1418.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.43 (1H, dd, J = 13.6, 10.6 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 13.6, 2.8 Hz), 3.30-3.42 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.62 (2H, d, J = 6.0 Hz).

20 2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-ピリジル)-3-(4-((トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (70 mg, 0.24ミリモル) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (45 mg, 0.24ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (68 mg, 0.35ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (36 mg, 0.24ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶させて、

表題化合物 (5.5 mg, 5.0 %) を得た。

mp 239-243°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1638, 1620, 1603.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 2.80-3.00 (2H, m), 4.70-4.92 (1H, m), 5.05 (1H, brs),

7.00-7.60 (13H, m), 8.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.50-8.62 (2H, m).

実施例 201

1, 1-ジメチルエチル (1 R S, 2 S R)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート

10 1) 6-クロロ-3-ピリジンカルボン酸 (1.0 g, 6.3. 5ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (1. 3 g, 6.9. 8ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、マロン酸モノエチルマグネシウム塩 (1.0 g, 3.4. 9ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル (9. 28 g, 6.4%) を褐色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1740, 1694, 1628, 1584.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H × 3/5, t, $J = 7.4$ Hz), 1.24 (3H × 2/5, t, $J = 7.0$ Hz), 3.88 (2H × 3/5, s), 4.04-4.24 (2H, m), 5.58 (1H × 2/5, s), 7.29 (1H × 2/5, d, $J = 8.0$ Hz), 7.37 (1H × 3/5, d, $J = 8.0$ Hz), 7.90 (1H × 2/5, dd, $J = 8.0$, 2.6 Hz), 8.11 (1H × 3/5, dd, $J = 8.0$, 2.6 Hz), 8.66 (1H × 2/5, d, $J = 2.6$ Hz), 8.81 (1H × 3/5, d, $J = 2.6$ Hz).

25 2) 3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル (9. 0 g, 39. 5ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (6.0%油性, 1. 58 g, 39. 5ミリモル) を氷冷下加え、室温で2時間攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (9. 45 g, 39. 5ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応

液を室温で終夜攪拌した。反応液を水(200ml)の中に注ぎ、飽和重曹水を加え、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:1)で精製し3-(6-クロロ-3-5-ピリジル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(14.2g, 93%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1740, 1694, 1582.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.40 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.54 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),
10 7.44 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.16-8.24 (1H, m), 8.95 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

3) 塩化亜鉛(9.89g, 72.6ミリモル)のジエチルエーテル(150ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(5.49g, 145ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(14g, 36.3ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を加えて室温で30分攪拌した。冰冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、
15 (2RS, 3RS)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(9.32g, 66%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728, 1618, 1588, 1568.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.92-3.18 (3H, m), 3.35 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.92 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.04-5.12 (1H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-(4

- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (9. 0 g, 23. 2ミリモル) のメタノール (23 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (23. 2 ml, 46. 4ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水を加えpHを8に調整し、酢酸エチル (20. 0 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸 (7. 4 g, 89%)を得た。

10 mp 145-146°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1715, 1591, 1464.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₃NO₃ClF₃: C, 53.42; H, 3.64; N, 3.89
Found: C, 53.48; H, 3.93; N, 3.66.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90-3.20 (3H, m), 5.11 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.2 Hz);
5) (2RS, 3RS)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) プロピオン酸 (5.0 g, 13.9ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.3 ml, 15.3ミリモル) とトリエチルアミン (2.9 ml, 20.9ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.29 g, 87%)を得た。

mp 176-177°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1767, 1590, 1568.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{12}N_2O_2ClF_3$: C, 53.87; H, 3.39; N, 7.85

Found: C, 53.86; H, 3.57; N, 7.66.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.22–2.50 (2H, m), 4.26–4.40 (1H, m), 5.16 (1H, brs), 5.84 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.2 Hz),
5 7.57 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.6 Hz).

6) (4 R S, 5 S R)-5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (500 mg, 1. 40 ミリモル) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に二炭酸ジ-t-ブチル (36 10 mg, 1. 68 ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (17 mg, 0. 14 ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、水 (20 ml) で希釈し、酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4 R S, 5 S R)-5-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-オキソ-4-((4-15 (トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (1. 19 g, 93%) を得た。

mp 170–174°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1821, 1723, 1464, 1362.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{20}N_2O_4ClF_3$: C, 55.21; H, 4.41; N, 6.13

20 Found: C, 55.44; H, 4.28; N, 6.22.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s), 2.60 (1H, dd, J = 14.2, 8.8 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 14.2, 5.2 Hz), 4.82–4.96 (1H, m), 5.70 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.36–7.46 (3H, m), 8.27 (1H, d, J = 2.2 Hz).

25 7) (4 R S, 5 S R)-5-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (600 mg, 1. 31 ミリモル) のメタノール (3. 1 ml) に 0. 5 N の水酸化ナトリウムメタノール溶液 (3. 1 ml, 1. 55 ミリモル) を氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、

酢酸エチル（50m1×2）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物（321mg, 57%）を得た。

mp 157-158°C

5 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1682, 1618, 1588, 1522.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (9H, s), 2.70-2.90 (2H, m), 3.85 (1H, brs), 4.09 (1H, brs), 4.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.96 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 8.4 (1H, d, J = 2.6 Hz).

10 実施例 202

N-((1RS, 2SR)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート (880mg, 2.04ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (8m1) を0°Cで加え、10分攪拌した。反応液を濃縮後、水 (20m1) で希釈し、酢酸エチル (20m1×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (602mg, 89%) を得た。

mp 103-104°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1588, 1568, 1460.

25 Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OClF}_3$: C, 54.47; H, 4.27; N, 8.47

Found: C, 54.57; H, 4.19; N, 8.39.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (1H, dd, J = 13.6, 10.4 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 13.6, 3.0 Hz), 3.30-3.44 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.75 (1H, dd, J

= 8.4, 2.2 Hz).

2) (1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (25.0 mg, 0.76 ミリモル) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (1 5 4.4 mg, 0.76 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (21.8 mg, 1.14 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (11.6 mg, 0.76 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (3 2.4 mg, 85%)を得た。

mp 188-189°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1642, 1626, 1601, 1534, 1462.

Anal. Calcd for C₂₆H₁₉N₂O₂ClF₄ · 0.2H₂O: C, 61.66; H, 3.86; N, 5.53
15 Found: C, 61.56; H, 3.91; N, 5.37.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.89 (1H, dd, J = 14.6, 11.0 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 4.04 (1H, brs), 4.68-4.84 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92-7.20 (2H, m), 7.22-7.70 (8H, m), 7.82 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.6 Hz).

20 実施例 203

N-((1 R S, 2 S R)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (25.0 mg, 0.76 ミリモル) の酢酸エチル (10 ml) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (16.8 ml, 1.13 ミリモル) および飽和重曹水 (10 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留

物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物（302mg, 8.6%）を得た。

mp 149-150°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1651, 1541, 1456.

5 Anal. Calcd for $C_{24}H_{22}N_2O_2ClF_3$: C, 62.27; H, 4.79; N, 6.05

Found: C, 62.44; H, 4.96; N, 6.05.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30-2.50 (2H, m), 2.60-2.92 (4H, m), 3.90 (1H, s), 4.24-4.40 (1H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 5.36 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.00-7.40 (8H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

実施例204

1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2RS)-2-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート

15 1) 6-クロロ-2-ピリジンカルボン酸 (10g, 63.5ミリモル) のテトラヒドロフラン (150m1) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (1.3g, 6.9.8ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、マロン酸モノエチルマグネシウム塩 (10g, 34.9ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水 (200m1) を加え、酢酸エチル (200m1×2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル (7.96g, 55%) を褐色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1713, 1651, 1645.

25 Anal. Calcd for $C_{10}H_{10}NO_3Cl$: C, 52.76; H, 4.43; N, 6.15

Found: C, 52.63; H, 4.55; N, 6.02.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.40 (3H, m), 4.15 (2H×2/3, s), 4.14-4.32 (2H, m), 6.35 (1H×1/3, s), 7.37 (1H×1/3, d, $J = 6.6$ Hz), 7.53 (1H×2/3, d, $J = 7.0$ Hz), 7.70-8.02 (2H, m), 12.31 (1H×1/3, s).

2) 3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル (7. 6 g, 33. 4ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1. 34 g, 33. 4ミリモル) を氷冷下加え、室温で2時間攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (7. 98 g, 5 33. 4ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、飽和重曹水を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製し 3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (1 10 3. 0 g, 100%) を無色油状物として得た。

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1732, 1709, 1576, 1563.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.24-3.50 (2H, m), 4.02-4.20 (2H, m), 4.99 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 15 8.0 Hz), 7.81 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.97 (1H, d, J = 6.6 Hz).

3) 塩化亜鉛 (9. 0 g, 66. 15ミリモル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (5. 0 g, 132ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を調製した。3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (12. 7 g, 33. 1ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に、-20°Cにて先に調製した水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液をゆっくり滴下した。反応液を-20°Cにて30分攪拌後、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4. 1 g, 32%, (2RS, 3RS) 体: (2RS, 3SR) 体=1:1, crude) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95-1.10 (3H, m), 2.80-3.40 (3H, m), 3.82-4.08 (2H, m), 4.78 (1H×1/2, dd, J = 9.6, 4.4 Hz), 5.08 (1H×1/2, t, J = 5.0 Hz), 7.10-7.70 (7H, m).

4) 3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.1g, 10.7ミリモル) のメタノール (20m1) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.7m1, 21.4ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水を加えpHを8に調整し、酢酸エチル (200m1×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.3g, 86%, (2RS, 3RS) 体: (2RS, 3SR) 体=1:1)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.20-2.60 (1H, m), 2.80-3.30 (2H, m), 4.73 (1H×1/2, d, J = 7.4 Hz), 5.30 (1H×1/2, s), 6.64-7.40 (7H, m).

5) 3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.1g, 8.6ミリモル) のテトラヒドロフラン (100m1) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.0m1, 9.5ミリモル) とトリエチルアミン (1.8m1, 12.9ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (150m1) を加えて酢酸エチル (150m1×2) で抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて5-(6-クロロ-2-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (1.18g, 38%, (4RS, 5RS) 体: (4RS, 5SR) 体=3:2)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.18 (1H×3/5, dd, J = 13.4, 7.0 Hz), 2.62 (1H×3/5, dd, J = 13.4, 3.8 Hz), 3.05 (1H×2/5, dd, J = 13.4, 9.2 Hz), 3.36 (1H×2/5, dd, J = 13.4, 4.4 Hz), 4.16-4.30 (1H×2/5, m), 4.40-4.56 (1H×3/5, m), 5.19 (1H×3/5, s), 5.29 (1H×2/5, d, J = 5.0 Hz), 5.37 (1H×2/5, s), 5.83 (1H×3/5,

d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.82 (7H, m).

6) 5-(6-クロロ-2-ピリジル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (1.08 g, 1.40ミリモル, (4RS, 5RS) 体: (4RS, 5SR) 体=3:2) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に二炭酸ジ-t-ブチル (793 mg, 3.63ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (37 mg, 0.30ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液を濃縮後、水 (20 ml) で希釈し、酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーでヘキサン:酢酸エチル=4:1で溶出し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1,1-ジメチルエチル (300 mg, 22%)を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1817, 1726, 1566.

15 mp 125-126°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.55 (9H, s), 3.24 (1H, dd, J = 13.6, 8.0 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 13.6, 4.4 Hz), 4.76-4.86 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.22-7.32 (2H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.8 Hz).

20 さらにヘキサン:酢酸エチル=1:1で溶出して、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5RS)-5-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1,1-ジメチルエチル (735 mg, 53%)を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1823, 1726, 1566.

25 mp 166-167°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 2.65 (1H, dd, J = 14.0, 8.0 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 14.0, 5.4 Hz), 5.02-5.16 (1H, m), 5.66 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.73 (1H, t, J = 7.8 Hz).

7) (4RS, 5RS)-5-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-オキソ-4-((4-
 (トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン
 酸1, 1-ジメチルエチル(677mg, 1.46ミリモル)のメタノール(3.
 5ml)に0.5Nの水酸化ナトリウムメタノール溶液(3.5ml, 1.75ミ
 リモル)を氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水(50ml)を加え、
 5 醋酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
 マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー^一
 (酢酸エチル)で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて
 表題化合物(550mg, 57%)を得た。

10 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1682, 1530.

mp 159-160°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (9H, s), 2.67 (1H, dd, $J = 15.0, 5.8$ Hz), 2.87 (1H,
 dd, $J = 15.0, 8.4$ Hz), 4.12-4.30 (1H, m), 4.60 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.90-5.10
 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.45 (2H, d, $J = 7.8$
 Hz), 7.61 (1H, t, $J = 8.0$ Hz).

実施例205

N-((1RS, 2RS)-2-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-((4-
 -(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレ
 ンカルボキサミド

20 1) 1, 1-ジメチルエチル(1RS, 2RS)-2-(6-クロロ-2-ピリジル)
 -2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート(500mg, 1.16ミリモル)にトリフルオロ酢酸(8ml)を0°C
 で加え、10分攪拌した。反応液を濃縮後、水(20ml)で希釈し、酢酸エチル
 (20ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウ
 ムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶
 25 させて(1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-((4-
 -(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1-プロパノール(302mg, 79%)を得
 た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1757, 1586, 1563.

mp 89-90°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.54 (1H, dd, J = 13.6, 9.8 Hz), 2.77 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.44-3.58 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.16-7.32 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.52 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.62-7.74 (1H, m).

- 5 2) (1R S, 2R S)-2-アミノ-1-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-(4-
 トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (250 mg, 0.76 ミリ
 モル) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (1
 4.4 mg, 0.76 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)
 カルボジイミド・塩酸塩 (218 mg, 1.14 ミリモル) および1-ヒドロキシ-
 10 1H-ベンゾトリアゾール (116 mg, 0.76 ミリモル) を加えて室温で終夜
 攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で
 抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後
 減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エ
 チル = 4 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (2.
 15 6.7 mg, 70%)を得た。

mp 225-226°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1639, 1624.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.83 (1H, dd, J = 14.0, 5.2 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.0,
 9.6 Hz), 4.74 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.80-5.00 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m),
 20 6.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.00-7.12 (1H, m), 7.20-7.60 (9H, m), 7.64-7.76
 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.0 Hz).

実施例 206

- 1, 1-ジメチルエチル (1R S, 2S R)-2-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-
 ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバ
 25 メート (4R S, 5S R)-5-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-オキソ-4-(4-(ト
 リフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1,
 1-ジメチルエチル (237 mg, 0.52 ミリモル) のメタノール (1.25 m
 l) 溶液に 0.5 N の水酸化ナトリウムメタノール溶液 (1.25 ml, 0.62

ミリモル) を氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水(50m1)を加え、酢酸エチル(50m1×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(150mg, 67%)を得た。

5 IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1694, 1505.

mp 134-135°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.24 (9H, s), 3.13 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.10-4.30 (1H, m), 4.62-4.90 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.30-7.52 (2H, m), 7.56-7.72 (3H, m).

実施例 207

10 N-((1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-フェノキシ安息香酸(13.5g, 63.0ミリモル)のテトラヒドロフラン(150m1)溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(11.2g, 69.3ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩(10g, 34.8ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(50m1)および水(50m1)を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル(200m1×2)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。

15 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸エチル(17.9g, 100%)を褐色油状物として得た。

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1744, 1694, 1582, 1489, 1439.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₆O₄·0.1H₂O: C, 71.37; H, 5.70

25 Found: C, 71.11; H, 5.89.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-1.40 (3H, m), 3.95 (2H×4/5, s), 4.12-4.30 (2H, m), 5.62 (1H×1/5, s), 7.02 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.04-7.30 (2H, m), 7.30-7.60 (4H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.6 Hz).

2) 3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸エチル(15g, 5

2. 8ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (100m1) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 2. 11g, 52. 8ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (12. 6g, 52. 8ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50m1) 溶液を滴下し、反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を水 (200m1) の中に注ぎ、酢酸エチル (200m1×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (15. 4g, 66%)を得た。

10 mp 77-78°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1694, 1582, 1489, 1437.

Anal. Calcd for $C_{25}H_{21}F_3O_4$: C, 67.87; H, 4.78

Found: C, 67.92; H, 4.89.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.35 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.09 (2H, q, $J = 7.4$ Hz); 4.53 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.94-7.04 (2H, m), 7.10-7.70 (11H, m).

3) 塩化亜鉛 (7. 39g, 54. 2ミリモル) のジエチルエーテル (150m1) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (4. 11g, 108. 5ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (10g, 25. 9ミリモル) のジエチルエーテル (50m1) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200m1) を加え、酢酸エチル (300m1×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (12. 0g, 100%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728, 1713, 1584, 1487, 1447.

Anal. Calcd for $C_{26}H_{23}F_3O_4$: C, 67.56; H, 5.22

Found: C, 67.46; H, 5.20

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.90–3.12 (4H, m), 3.90 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.98–5.08 (1H, m), 6.90–7.40 (11H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

4) (2 R S, 3 R S)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (11.8 g, 26.6ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (26.6 ml, 53.2ミリモル) を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル–ヘキサンから再結晶させて (2 R S, 3 R S)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (9.0 g, 81%)を得た。

15 mp 128–129°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1713, 1586, 1489, 1447.

Anal. Calcd for $C_{23}H_{19}F_3O_4$: C, 66.34; H, 4.60

Found: C, 66.41; H, 4.58.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.86–3.14 (3H, m), 5.10 (1H, s), 6.90–7.02 (3H, m), 7.02–7.22 (5H, m), 7.22–7.40 (3H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

5) (2 R S, 3 R S)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (7.0 g, 16.8ミリモル) のテトラヒドロフラン (180 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (4.0 ml, 18.5ミリモル) とトリエチルアミン (3.5 ml, 25.2ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、残留物を酢酸エチル–ヘキサンから再結晶させて (4 R S, 5 S R)-5-(4-フェノキシフェ

ニル) -4- ((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (6. 40 g, 9.2%)を得た。

mp 110-111°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1617, 1586, 1489.

5 Anal. Calcd for $C_{23}H_{18}F_3NO_3$: C, 66.82; H, 4.39; N, 3.39

Found: C, 66.78; H, 4.25; N, 3.14.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30-2.50 (2H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 5.22 (1H, s), 5.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.96-7.04 (4H, m), 7.04-7.20 (4H, m), 7.30-7.44 (3H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

10 6) (4 R S, 5 S R) -5- (4-フェノキシフェニル) -4- ((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (6. 0 g, 1. 4. 5 ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (9. 0 ml, 7.2 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を 15 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4-フェノキシフェニル) -3- (4-(トリフルオロメチル)フェニル) -1-プロパノール (4. 21 g, 7.5%) を無色油状物として得た。また一部を塩酸塩としてエタノール-エーテルから再結晶し、元素分析値を測定した。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1584, 1489, 1443, 1418.

20 Anal. Calcd for $C_{22}H_{21}ClF_3NO_2 \cdot 0.2H_2O$: C, 61.82; H, 5.04; N, 3.28

Found: C, 61.83; H, 5.26; N, 3.24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (1H, dd, $J = 14.2, 10.2$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J = 14.0, 2.8$ Hz), 3.20-3.36 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.90-7.20 (6H, m), 7.20-7.42 (5H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

25 7) (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4-フェノキシフェニル) -3- (4-(トリフルオロメチル)フェニル) -1-プロパノール (400 mg, 1. 03 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (1. 96 mg, 1. 03 ミリモル) および 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (247 mg, 1. 55 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-

1 H-ベンゾトリシアゾール (158 mg, 1.03 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物 (446 mg, 77%) を得た。

mp 184–185°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1537, 1489.

Anal. Calcd for $C_{33}H_{25}F_4NO_3$: C, 70.83; H, 4.50; N, 2.50

Found: C, 70.65; H, 4.56; N, 2.44.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.88 (1H, dd, $J = 14.4, 10.6 \text{ Hz}$), 3.08 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0 \text{ Hz}$), 4.76–4.94 (1H, m), 5.09 (1H, s), 6.04 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.95–7.50 (14H, m), 7.50–7.60 (3H, m), 7.66 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$).

実施例 208

15 N-((1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.03 ミリモル)

20 の酢酸エチル (20 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (230 ml, 1.55 ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて表題化合物 (472 mg, 88%) を得た。

mp 134–135°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1584, 1489, 1445.

Anal. Calcd for $C_{31}H_{28}F_3NO_3$: C, 71.66; H, 5.43; N, 2.70

Found: C, 71.50; H, 5.47; N, 2.43.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.37 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.58-2.78 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.20 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.30-4.48 (1H, m), 4.78-4.84 (1H, m), 5.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90-7.20 (10H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.4 Hz).

5 実施例 209

N-((1R,S,2S,R)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 4-フェノキシ安息香酸 (10. 4 g, 48. 7ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (8. 6 g, 53. 6ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (7. 67 g, 26. 8ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml) を加え、更に水層の pH が酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留出した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸エチル (12. 9 g, 93%) を褐色油状物として得た。

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1738, 1682, 1586, 1505, 1489.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₆O₄: C, 71.82; H, 5.67

Found: C, 71.63; H, 5.56.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-1.38 (3H, m), 3.95 (2H×5/6, s), 4.16-4.32 (2H, m), 5.60 (1H×1/6, s), 6.94-7.12 (4H, m), 7.12-7.28 (1H, m), 7.32-7.48 (2H, m), 7.72-7.80 (2H×1/6, m), 7.88-8.00 (2H×5/6, m).

25 2) 3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸エチル (12 g, 42. 2ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (80 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1. 69 g, 42. 2ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (10. 1 g, 42. 2ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液

を室温で4時間攪拌した。反応液を水(200m1)の中に注ぎ、酢酸エチル(200m1×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて
3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(14.0g, 75%)を得た。

mp 67-68°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1738, 1682, 1586, 1505, 1489.

Anal. Calcd for $C_{25}H_{21}F_3O_4$: C, 67.87; H, 4.78

Found: C, 67.88; H, 4.89.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.37 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.57 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.90-7.10 (4H, m), 7.12-7.26 (1H, m), 7.30-7.48 (4H, m), 7.51 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.90-8.00 (2H, m).

15 3) 塩化亜鉛(7..39g, 54.2ミリモル)のジエチルエーテル(150m1)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(4.11g, 108.5ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(12g, 27.1ミリモル)のジエチルエーテル(50m1)溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200m1)を加え、酢酸エチル(300m1×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(11.9g, 99%)を無色油状物として得た。

25 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1728, 1618, 1590, 1507, 1489.

Anal. Calcd for $C_{25}H_{23}F_3O_4$: C, 67.56; H, 5.22

Found: C, 67.40; H, 5.04.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.85 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 2.90-3.12 (3H, m), 3.89 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 6.94-7.04 (4H, m),

7.04-7.18 (1H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.42 (4H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (11.5 g, 5.25.9ミリモル) のメタノール (40ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (25.9ml, 51.8ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200ml×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸 (9.65g, 90%)を得た。

mp 140-141°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1590, 1489.

Anal. Calcd for $C_{23}H_{19}F_3O_4$: C, 66.34; H, 4.60

15 Found: C, 66.36; H, 4.49.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.98-3.10 (3H, m), 5.08 (1H, s), 6.92-7.04 (4H, m), 7.04-7.30 (3H, m), 7.30-7.40 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.2 Hz).

5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸 (7.0g, 16.8ミリモル) のテトラヒドロフラン (180ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (4.0ml, 18.5ミリモル) とトリエチルアミン (3.5ml, 25.2ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200ml) を加えて酢酸エチル (200ml×2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(4-フェノキシフェニル)-4-((4-トリフルオロメチル)フェニル)メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (6.40g, 92%)を得た。

mp 162-163°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1759, 1617, 1591, 1508, 1489.

Anal. Calcd for C₂₃H₁₈F₃NO₃: C, 66.82; H, 4.39; N, 3.39

Found: C, 66.94; H, 4.17; N, 3.39.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.30-2.50 (2H, m), 4.20-4.32 (1H, m), 5.11 (1H, brs), 5.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90-7.10 (4H, m), 7.10-7.22 (3H, m), 7.22-7.50 (4H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (4R S, 5S R)-5-(4-フェノキシフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (6.0 g, 1.5 ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.0 ml, 72 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (5.15 g, 90%) を得た。

mp 114-115°C

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1590, 1507, 1489.

Anal. Calcd for C₂₂H₂₀F₃NO₂: C, 68.21; H, 5.20; N, 3.62

Found: C, 68.12; H, 5.27; N, 3.58.

20) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.46 (1H, dd, J = 13.6, 10.2 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 13.6, 2.8 Hz), 3.24-3.38 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 5.0 Hz), 6.98-7.18 (5H, m), 7.22-7.42 (6H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz).

7) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.03 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (1.96 mg, 1.03 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (2.97 mg, 1.55 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (1.58 mg, 1.03 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で

抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物(520mg, 90%)を得た。

mp 205-210°C

5 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1644, 1626, 1599, 1510.

Anal. Calcd for $C_{33}H_{25}F_4NO_3$: C, 70.83; H, 4.50; N, 2.50

Found: C, 70.59; H, 4.50; N, 2.57.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (1H, dd, $J = 14.2, 11.0$ Hz), 3.06-3.24 (2H, m), 4.78-4.90 (1H, m), 5.09 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.97 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.96-7.20 (7H, m), 7.30-7.68 (11H, m), 8.08 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 210

N-((1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

15 (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(206mg, 0.53ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(100mg, 0.53ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(153mg, 0.80ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(81mg, 0.53ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物(268mg, 90%)を得た。

mp 191-192°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1590, 1507, 1489, 1327.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.06 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.85 (1H, dd, $J = 14.4, 11.0$ Hz), 3.07 (1H, dd, $J = 14.4, 3.4$ Hz), 3.42 (1H,

brs), 4.64-4.84 (1H, m), 5.03 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.80 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.80-5.96 (1H, m), 6.13 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.90-7.20 (8H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.2 Hz).

実施例 211

- 5 N-((1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-
- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-3-フェニルプロパンアミ
ド
(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリ
フルオロメチル) フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.03 ミリモル)
10 の酢酸エチル (20 ml) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (230 ml,
1.55 ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。
反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。
抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留
物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (416 mg, 78%) を
15 得た。

mp 133-134°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1645, 1590, 1507, 1489.

Anal. Calcd for $C_{31}H_{28}F_3NO_3$: C, 71.66; H, 5.43; N, 2.70

Found: C, 71.84; H, 5.26; N, 2.69.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32-2.42 (2H, m), 2.60-2.90 (4H, m), 3.14-3.22 (1H, m),
4.32-4.50 (1H, m), 4.78-4.86 (1H, m), 5.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92-7.04
(4H, m), 7.06-7.40 (7H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz).

実施例 212

- 25 N-((1R S, 2S R)-1-((4-フルオロフェニル) メチル)-2-ヒドロキシ
-2-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル)-1-ナフタレンカルボキサ
ミド

1) 4-トリフルオロメチルアセトフェノン (57.8 g, 0.307 モル) と
エタノール (1 ml) の炭酸ジエチル (300 ml) 溶液に水素化ナトリウム (2
4.5 g, 60% 油性, 0.63 モル) を少量ずつ加えた。徐々に発熱するので、

氷冷し、その後室温で2時間攪拌した。反応液に6規定塩酸を加えて反応を停止し、水(300m1)で希釈した後、酢酸エチル(200m1×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50:1-5:1)で精製して、3-オキソ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオン酸エチル(71.2g, 89%)を得た。

IR ν max^{Neat} cm⁻¹: 1744, 1696, 1431, 1325, 1202, 1132, 1069, 1017, 853.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H×0.62, t, J = 7.8 Hz, keto), 1.37 (3H×0.38, t, J = 7.8 Hz, enol), 4.04 (2H×0.62, s, keto), 4.25 (2H, ×0.62, q, J = 7.8 Hz, keto), 4.31 (2H, ×0.38, q, J = 7.8 Hz, enol), 5.75 (1H×0.38, s, enol), 7.28 (1H×0.62, s, keto), 7.70 (2H×0.38, d, J = 8.0 Hz, enol), 7.78 (2H ×0.62, d, J = 8.0 Hz, keto), 7.90 (2H×0.38, d, J = 8.0 Hz), 8.08 (2H×0.62, d, J = 8.0 Hz).

2) 3-オキソ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオン酸エチル(3.2g, 0.147モル)と4-フルオロベンジルブロミド(25g, 0.13モル)、炭酸カリウム(36.6g, 0.26モル)、アセトニトリル(500m1)の混合液を60°Cで3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水(500m1)を加えて酢酸エチル(500, 200m1)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=50:1-10:1, ヘキサン：トルエン=1:1)で精製し、冷ヘキサンから結晶化させて、2-(4-フルオロフェニル)メチル)-3-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチル(29.5g, 55%)を得た。

mp 52-53°C

25 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1723, 1692, 1514, 1323, 1231, 1130, 1067, 853, 824.

元素分析値C₁₉H₁₆F₄O₃として、

計算値: C, 61.96; H, 4.38

実測値: C, 61.97; H, 4.14.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.31 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.10

(2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.88-8.03 (2H, m), 7.12-7.32 (2H, m), 7.71 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 8.04 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

- 3) 塩化亜鉛 (21.54 g, 158ミリモル) のエーテル (500 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (11.96 g, 316ミリモル) を加え、室温で30分攪拌し、析出した食塩をろ過した。ろ液の中に2-((4-フルオロフェニル)メチル)-3-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチル (28 g, 79ミリモル) のエーテル (200 ml) 溶液を氷冷下、徐々に加え、室温で30分攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液 (500 ml) に注ぎ、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:1)で精製し、(2RS, 3RS)-2-((4-フルオロフェニル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチル (28 g, 100%) を無色油状物として得た。
- IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1510.
- 15 Anal. Calcd for $C_{19}H_{18}F_4O_3$: C, 61.62; H, 4.90
Found: C, 61.51; H, 4.87.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.80-3.06 (3H, m), 3.15 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 3.91 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.11 (1H, brs), 6.84-7.06 (4H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).
- 20 4) (2RS, 3RS)-2-((4-フルオロフェニル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチル (27.5 g, 74.3ミリモル) のメタノール (300 ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (150 ml, 150ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液 (180 ml) に注ぎ、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。
- 25 抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-2-((4-フルオロフェニル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸 (22.45 g, 88%) を得た。

mp 120-121°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{14}F_4O_3$: C, 59.65; H, 4.12

Found: C, 59.56; H, 4.03.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90–3.10 (3H, m), 5.16 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.82–7.12 (4H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.0 Hz).

5) (2R S, 3R S) -2- ((4-フルオロフェニル) メチル) -3-ヒドロキシ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) プロピオン酸 (21.0 g, 61.35ミリモル) のテトラヒドロフラン (500m1) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (14.5m1, 67.5ミリモル) およびトリエチルアミン (12.9m1, 92ミリモル) を加えて3時間加熱還流した。反応液を水 (500m1) で希釈し、酢酸エチル (500m1 × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル一ヘキサンから再結晶させて、(4R S, 5S R) -4- ((4-フルオロフェニル) メチル) -5- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (19.24g, 92%)を得た。

mp 160–161°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1508.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{13}F_4NO_2$: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

20) Found: C, 60.01; H, 3.99; N, 4.06.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10–2.34 (2H, m), 4.20–4.34 (1H, m), 5.11 (1H, s), 5.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.97 (4H, d, J = 9.0 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.2 Hz).

6) (4R S, 5S R) -4- ((4-フルオロフェニル) メチル) -5- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (18g, 53.1ミリモル) のエタノール (300m1) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (19.9m1, 159ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300m1) で希釈し、酢酸エチル (300m1 × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エ

チルーヘキサンから再結晶させて、(1R S, 2S R)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(14.1g, 85%)を得た。

mp 130-131°C

5 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1618, 1601, 1588.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{16}F_4NO$: C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47

Found: C, 61.23; H, 4.72; N, 4.41.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (1H, dd, $J = 14.0, 10.6$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J = 14.0, 3.4$ Hz), 3.20-3.36 (1H, m), 4.76 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.90-7.16 (4H, m),
10 7.52 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

7) (1R S, 2S R)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(450mg, 1.44ミリモル)の酢酸エチル(15ml)溶液に1-ナフトイルクロリド(282ml, 1.87ミリモル)および飽和重曹水(15ml)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を
15 水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、表題化合物(61.4mg, 91%)を得た。

mp 207-208°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640.

20 Anal. Calcd for $C_{27}H_{21}F_4NO_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.21; H, 4.46; N, 2.87.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.92 (1H, dd, $J = 14.2, 10.4$ Hz), 3.13 (1H, dd, $J = 14.2, 4.0$ Hz), 3.39 (1H, s), 4.72-4.90 (1H, m), 5.13 (1H, s), 5.98 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.04-7.60 (12H, m), 7.70-7.92 (3H, m).

25 実施例 213

4-フルオロ-N-((1R S, 2S R)-1-(4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル-1-ナフタレンカルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフ

ルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (274 mg, 1.44ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (358 mg, 1.87ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物 (430 mg, 62%)を得た。

10 mp 235-236°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1651, 1605, 1510.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{26}F_5NO_2$: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.59; H, 4.25; N, 2.90.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.79 (1H, dd, $J = 14.2, 11.0 \text{ Hz}$), 2.98 (1H, dd, $J = 14.2, 4.4 \text{ Hz}$), 3.75 (1H, s), 4.70-4.88 (1H, m), 5.18-5.22 (1H, m), 5.91 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 6.92-7.10 (3H, m), 7.12-7.22 (3H, m), 7.40-7.80 (7H, m), 8.10 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$).

実施例 214

N-((1R S, 2S R)-1-((4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (288 ml, 2.15ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物 (550 mg, 90%)を得た。

mp 220-221°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1510, 1329.

Anal. Calcd for $C_{23}H_{25}F_4NO_2$: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31

Found: C, 65.07; H, 5.85; N, 3.22.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04-1.40 (5H, m), 1.50-1.80 (5H, m), 1.82-2.10 (1H, m),
2.66 (1H, dd, $J = 14.4, 10.8$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 14.4, 4.6$ Hz), 4.34-4.50
(2H, m), 5.04 (1H, brs), 5.36 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.90-7.12 (4H, m), 7.52
(2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 215

10 N-((1R S, 2S R)-1-((4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシ
-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-フェニル酪酸アミド
(1R S, 2S R)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフ
ルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (45.0 mg, 1.44 ミリモル) の
アセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フェニル-n-酪酸 (23.6 mg, 1.44
15 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・
塩酸塩 (35.8 mg, 1.87 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリ
アゾール (22.0 mg, 1.44 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液
を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液
を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシ
20 リカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサ
ンから再結晶させて、表題化合物 (45.0 mg, 6.8%)を得た。

mp 155-156°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1645, 1537, 1510.

Anal. Calcd for $C_{26}H_{25}F_4NO_2$: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05

25 Found: C, 67.98; H, 5.68; N, 3.06.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.44-2.60 (2H, m),
2.62-2.84 (2H, m), 4.10 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.32-4.48 (1H, m), 4.98-5.06
(1H, m), 5.40 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.86-7.14 (6H, m), 7.16-7.34 (3H, m),
7.51 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

実施例 216

- N-[(1R,S, 2S,R) -2-(4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
- 5 1) 3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸エチル
 3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ) トルエン(7. 43ml, 44ミリモル) の四塩化炭素(30ml) 溶液に、N-プロモスクシンイミド(7. 83g, 44ミリモル) と2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル(0. 2g) を加えて
 10 30分間加熱還流した。反応液を冷却した後、不溶物を除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)-1-プロモメチルベンゼンを得た。3-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(9. 0.7g, 40ミリモル) をジメトキシエタン(100ml) に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム(1. 6g, 60%油性, 40ミリモル) を加えて
 15 1時間攪拌した。これに上で得た3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)-1-プロモメチルベンゼンのジメトキシエタン(20ml) 溶液を滴下し、室温で15時間攪拌した。反応液に水(100ml) を加えて酢酸エチル(100ml×2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2.0:1-4:
 20 1) で精製し、ヘキサンから結晶化させて、3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸エチル(7. 85g, 4.5%)を得た。
- mp 60-61°C
- IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1723, 1684, 1590, 1325, 1275, 1231, 1200, 1134, 1096.
- 25 元素分析値C₂₀H₁₇ClF₄O₄として、計算値:C, 55.50; H, 3.96、実測値:C, 55.55; H, 3.83
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.55 (1H, t, J = 7.0 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.1 Hz, 2.2 Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.0 Hz).

- 2) (2 R S, 3 R S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル
無水塩化亜鉛(4.09g, 30ミリモル)のジエチルエーテル(100m1)
懸濁液に、水素化ほう素ナトリウム(2.53g, 60ミリモル)を少量ずつ加え
5 て、2時間攪拌した。不溶物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を氷冷
し、これに3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テト
ラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル(6.5g, 15ミリモル)
のジエチルエーテル(20m1)溶液を加えた。室温で1時間攪拌した後、再び氷冷
し、1規定塩酸で反応を停止した。得られた混合物を酢酸エチル(100m1×2)
10 で抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリ
カゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-3:1)で精製し
て、(2 R S, 3 R S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1,
1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル(6.5g,
99%)を無色油状物として得た。
- 15 IR ν max^{Neat} cm⁻¹: 1723, 1489, 1302, 1277, 1198, 1123, 1094.
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.90-3.10 (3H, m), 3.90 (2H, d,
J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, br), 5.88 (1H, tt, J = 53.1 Hz, 2.3 Hz), 6.90-7.10
(3H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 3.4 Hz).
- 3) (2 R S, 3 R S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-
20 (1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸
(2 R S, 3 R S)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1,
1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル(6.45g,
14.8ミリモル)のメタノール(30m1)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶
液(14.8m1, 29.6ミリモル)を加えて室温で4時間攪拌した。反応液に
25 1規定塩酸(100m1)を加えて酸性とした後、酢酸エチル(100m1×2)
で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去した。
残留物をヘキサンから結晶化させて、(2 R S, 3 R S)-3-(4-クロロフェニ
ル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]
プロピオン酸(5.39g, 89%)を得た。

mp 88-90°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1694, 1489, 1277, 1206, 1127.

元素分析値 $C_{18}H_{15}ClF_4O_4$ として、計算値:C, 53.15; H, 3.72、実測値:C, 53.26; H, 3.87

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.10 (3H, m), 5.07 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.88 (1H, tt,

5 J = 53.1 Hz, 2.6 Hz), 6.90-7.15 (4H, m), 7.20-7.35 (4H, m).

4) (4RS, 5SR)-5-(4-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2

-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1,

1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 (5.39 g, 13.

10 10ミリモル)のテトラヒドロフラン (100m1) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (3.70m1, 17.2ミリモル)とトリエチルアミン (2.59m1, 18.6ミリモル)を加えて室温で1時間攪拌した。その後、3時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮し、水 (100m1)を加えて酢酸エチル (10.0m1 × 2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、析出した結晶をヘキサンを加えて濾取して、(4RS, 5SR)-5-(4-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.65 g, 87%)を得た。

mp 134-135°C

20 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3243, 1740, 1489, 1447, 1343, 1273, 1238, 1198, 1125, 1088.

元素分析値 $C_{18}H_{14}ClF_4NO_3$ として、計算値:C, 53.55; H, 3.49; N, 3.47、実測値:C, 53.56; H, 3.28; N, 3.48.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.18-2.40 (2H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 5.05 (1H, br s), 5.79

(1H, d, J = 8.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 54.8 Hz, 2.6 Hz), 6.85-7.00 (2H, m);

25 7.05-7.20 (1H, m), 7.20-7.50 (5H, m).

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テ

トラヒドロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.35 g,

10. 8ミリモル) のエタノール (20m1) 溶液に、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (5. 39m1, 43. 1ミリモル) を加えて6時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水 (100m1) を加えて酢酸エチル (100m1×2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサンとジエチルエーテルの混合液から結晶化させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール (3. 61g, 89%)を得た。
- mp 96-97°C
IR ν max^{KBr cm⁻¹: 1611, 1588, 1489, 1308, 1196, 1119.}
- 10 元素分析値 C₁₇H₁₆ClF₄N₂O₂として、計算値: C, 54.05; H, 4.27; N, 3.71、実測値: C, 54.08; H, 4.34; N, 3.75.
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.36 (1H, dd, J = 13.6 Hz, 10.2 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 13.6 Hz, 3.2 Hz), 3.20-3.40 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0 Hz, 2.5 Hz), 6.99 (1H, s), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m).
- 15 6) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.280g (0.741ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.14g (0.74ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11g (0.74ミリモル) をアセトニトリル 10m1 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14g (0.74ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンにより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.373g 収率 92%

mp 182-183°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ 1.93-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H,

m), 2.67 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 10.9 Hz, 14.9 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.6 Hz), 3.71 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.60-4.73 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.0 Hz), 6.21 (1H, d, J = 11.6 Hz),
5 6.95-7.18 (6H, m), 7.31-7.43 (5H, m); IR (KBr) 3270, 2940, 1640, 1537, 1198, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₆ClF₄N₂O₃: C, 63.56; H, 4.78; N, 2.56. Found: C, 63.51; H, 4.69; N, 2.52.

実施例 217

N-((1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)
10 -1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチルエチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
1) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン (7. 8 g, 37. 5 ミリモル) の四塩化炭素 (80 ml) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (7. 3 g, 41. 2 ミリモル) および2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (30 mg, 1. 87 ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -ブロモトルエンを調製した。3-(4-フェノキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (10. 7 g, 37. 5 ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (120 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1. 50 g, 37. 5 ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -ブロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン)で精製し、3-オキソ-3-(4-フェニルオキシフェニル)-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (9. 92 g, 54%) を無色油状物として得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.33 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.11

(2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 53.0, 2.8$ Hz), 6.90–7.48 (11H, m), 7.90–8.02 (2H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1738, 1682, 1605, 1586, 1505, 1489, 1449, 1420.

Anal. Calcd for $C_{26}H_{22}F_4O_6 \cdot 0.3H_2O$: C, 62.98; H, 4.59

5 Found: C, 62.84; H, 4.46.

2) 塩化亜鉛 (5. 34 g, 39. 2ミリモル) のジエチルエーテル (120 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2. 97 g, 78. 4ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-(4-フェニルオキシフェニル)-2-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (9. 61 g, 19. 6ミリモル) のジエチルエーテル (60 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (150 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml $\times 2$) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-2-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (6. 50 g, 67%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.90–3.10 (4H, m), 3.89 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.98–5.06 (1H, m), 5.89 (1H, tt, $J = 53.0, 2.8$ Hz), 6.92–7.42 (13H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1725, 1611, 1590, 1507, 1489, 1449.

Anal. Calcd for $C_{26}H_{24}F_4O_6$: C, 63.41; H, 4.91

Found: C, 63.32; H, 4.97.

25 3) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-2-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (6. 14 g, 12. 5ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (12. 5ml, 25. 0ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (2

0.0 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-2-(3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル

5 プロピオン酸 (4.51 g, 89%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.94-3.10 (3H, m), 5.07 (1H, d, J = 4.2 Hz), 5.87 (1H, t, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.92-7.40 (13H, m).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1711, 1613, 1590, 1508, 1489.

mp 109-110°C

10 Anal. Calcd for C₂₄H₂₀F₄O₅: C, 62.07; H, 4.34

Found: C, 62.09; H, 4.42.

4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-2-(3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル プロピオン酸 (4.3 g, 10.6ミリモル) のテトラヒドロフラン (8.0 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.52 ml, 11.7ミリモル) とトリエチルアミン (2.23 ml, 16.0ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (20.0 ml) を加えて酢酸エチル (10.0 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1 - 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-4-(3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.92 g, 80%) を得た。

11 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.24-2.44 (2H, m), 4.18-4.32 (1H, m), 5.08 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.86-7.20 (8H, m), 7.22-7.42 (5H, m).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1759, 1612, 1590, 1508, 1489.

mp 90-91°C

Anal. Calcd for C₂₄H₁₉F₄NO₄: C, 62.47; H, 4.15; N, 3.04

Found: C, 62.54; H, 4.05; N, 3.04.

5) (4 R S, 5 S R) -5- (4- (フェニルオキシ) フェニル) -4- ((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) -1, 3
-オキサゾリジン-2-オン (3.7 g, 8.02ミリモル) のエタノール (10 m
5) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 ml, 40ミリモル) を加え、
4 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (1
00 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム
で乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1 R S,
2 S R) -2-アミノ-1- (4- (フェニルオキシ) フェニル) -3- (3- ((1, 1,
10) 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) -1-プロパノール (3.05
g, 87%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-2.00 (2H, br), 2.41 (1H, dd, J = 13.8, 10.2 Hz), 2.88
(1H, dd, J = 13.8, 3.2 Hz), 3.22-3.38 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 5.2 Hz),
5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.98-7.18 (8H, m), 7.28-7.42 (5H, m).
15) IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1611, 1590, 1507, 1489, 1449.

mp 85-86°C

Anal. Calcd for C₂₃H₂₁F₄NO₃: C, 63.44; H, 4.86; N, 3.22

Found: C, 63.44; H, 4.76; N, 3.22.

6) (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4- (フェニルオキシ) フェニル) -
20) 3- (3- ((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) -1-プロ
パノール (300 mg, 0.69ミリモル) のアセトニトリル (16 ml) 溶液
に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (130 m
g, 0.69ミリモル) および 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カル
ボジイミド・塩酸塩 (198 mg, 1.03ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H
ベンゾトリアゾール (106 mg, 0.69ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌
した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出
した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗
浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサ
ンから再結晶させて、表題化合物 (285 mg, 68%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.8 (1H, dd, J = 14.8, 10.4 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 14.8, 4.0 Hz), 3.53 (1H, s), 4.60-4.80 (1H, m), 5.02 (1H, s), 5.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 2.8 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.23 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.90-7.20 (12H, m), 7.22-7.48 (4H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1640, 1590, 1507, 1489, 1449.

mp 95-96°C

実施例 218

N-((1R S, 2S R)-2-(4-((4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-((1,1,2,2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド。

1) 4-フルオロアセトフェノン (13.8 g, 100ミリモル) のN, N-ジメチルアセトアミド (100m1) 溶液に4-クロロ-3-エチルフェノール (15.6 g, 100ミリモル) および炭酸カリウム (16.6 g, 120ミリモル) を加え、10時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300m1) で希釈し、酢酸エチル (300m1×2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製し4-((4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)アセトフェノン (24.2 g, 88%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.58 (3H, s), 2.74 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 6.94-7.04 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90-8.00 (2H, m).

25 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1682, 1595, 1574, 1503, 1472.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₅ClO₂: C, 69.95; H, 5.50

Found: C, 69.93; H, 5.65

2) 4-((4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)アセトフェノン (24.2 g, 88.2ミリモル) の炭酸ジエチル (100m1) 溶液にエタノール (0.3

m 1) を加え、氷冷下水素化ナトリウム（60%油性，7.06 g, 176ミリモル）を加え、室温で2時間攪拌した。

反応液に6規定塩酸を加えクエンチし、水（300m1）を加え酢酸エチル（300m1×2）で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=50:1-5:1）で精製し3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル-3-オキソプロピオン酸エチル（2.9.3 g, 96%）を褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.08-1.20 (6H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 3.95 (2H×7/8, s), 4.14-4.30 (2H, m), 5.60 (1H×1/8, s), 6.80-6.90 (1H, m), 6.92-7.04 (3H, m), 7.32 (1H×1/8, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (1H×7/8, d, J = 8.4 Hz), 7.75 (2H×1/8, d, J = 9.2 Hz), 7.93 (2H×7/8, d, J = 9.2 Hz).

IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1744, 1682, 1595, 1576, 1505, 1472, 1410.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₉F₅ClO₄: C, 65.80; H, 5.52
15 Found: C, 65.98; H, 5.53.

3) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン（6.0 g, 28.8ミリモル）の四塩化炭素（60m1）溶液にN-プロモスクシンイミド（5.65 g, 31.7ミリモル）および2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)（23.7 mg, 1.44ミリモル）を加え、6時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-α-ブロモトルエンを調製した。3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル-3-オキソプロピオン酸エチル（10 g, 28.8ミリモル）の1, 2-ジメトキシエタン（100m1）溶液に水素化ナトリウム（60%油性, 1.15 g, 28.8ミリモル）を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-α-ブロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン（10m1）溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水（100m1）の中に注ぎ、酢酸エチル（100m1×2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン）で精製し、3-(4-

- ((4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル) -3-オキソ-2-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (9. 26 g, 58%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.33 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.2, 2.8 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.6, 3.0 Hz), 6.90-7.38 (8H, m), 7.90-8.00 (2H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1738, 1682, 1595, 1576, 1505, 1472.

Anal. Calcd for C₂₈H₂₅ClF₄O₅: C, 60.82; H, 4.56

10 Found: C, 60.79; H, 4.38.

4) 塩化亜鉛 (4. 44 g, 32. 6ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2. 46 g, 65. 1ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-((4-((4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル) -3-オキソ-2-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (9. 0 g, 16. 3ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (150 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4: 1) で精製し、(2RS, 3R S)-3-((4-((4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル) -3-ヒドロキシ-2-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (6. 79 g, 75%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.72 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.90-3.10 (4H, m), 3.90 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.93 (1H, brs), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 6.82-7.10 (6H, m), 7.20-7.42 (4H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1726, 1611, 1588, 1507, 1474.

Anal. Calcd for C₂₈H₂₇ClF₄O₅: C, 60.60; H, 4.90

Found: C, 60.53; H, 4.90.

- 5) (2R S, 3R S)-3-((4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-((1,1,2,2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6. 6 g, 11. 9ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (11. 9 ml, 23. 8ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をヘキサンから再結晶させて、(2R S, 3R S)-3-((4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-((1,1,2,2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5. 28 g, 84%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.92-3.10 (3H, m), 5.07 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.87 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 8.4, 3.0 Hz), 6.88-7.10 (6H, m), 7.20-7.40 (4H, m).

15 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1713, 1611, 1599, 1507, 1472.

mp 75-76°C

Anal. Calcd for C₂₆H₂₃ClF₄O₅: C, 59.27; H, 4.40

Found: C, 59.22; H, 4.43.

- 6) (2R S, 3R S)-3-((4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-((1,1,2,2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5. 18 g, 9. 83ミリモル) のテトラヒドロフラン (75 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2. 33 ml, 10. 8ミリモル) とトリエチルアミン (2. 06 ml, 14. 8ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4R S, 5S R)-5-((4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-4-((3-((1,1,2,2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (4. 6 g, 7. 65ミリモル) を得た。

シ) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4. 56 g, 8.9%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.20-2.44 (2H, m), 2.73 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.18-4.32 (1H, m), 4.98 (1H, s), 5.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.4, 3.0 Hz), 6.88-7.20 (5H, m), 7.22-7.44 (5H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1759, 1612, 1588, 1508, 1472.

mp 100-101°C

Anal. Calcd for C₂₆H₂₂ClF₄N₂O₄: C, 59.61; H, 4.23; N, 2.67

10 Found: C, 59.67; H, 4.27; N, 2.76.

7) (4R S, 5S R)-5-(4-((4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル)-4-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4. 3 g, 8. 21ミリモル) のエタノール (20 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (5. 13 ml, 14.1. 1ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-((4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル)-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル)-1-プロパンール (3. 64 g, 8.9%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 13.6, 10.2 Hz), 2.72 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 13.6, 3.2 Hz), 4.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 8.4, 3.0 Hz), 6.88-7.18 (6H, m), 7.28-7.40 (4H, m).

25 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1611, 1586, 1505, 1472, 1412.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₄ClF₄N₂O₃: C, 60.31; H, 4.86; N, 32.81

Found: C, 60.31; H, 5.18; N, 2.85.

8) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-((4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル)-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ)

- フェニル) -1-プロパノール (300 mg, 0.60ミリモル) のアセトニトリル (16 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (114 mg, 0.60ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (174 mg, 0.91ミリモル) および 1
5 -ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (92 mg, 0.60ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (318 mg, 79%)を得た。
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.60-2.84 (5H, m), 3.02 (1H, dd, J = 14.6, 4.0 Hz), 3.50-3.90 (1H, br), 4.60-4.78 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.60-6.22 (4H, m), 6.77 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 6.84-7.20 (9H, m), 7.28 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.8 Hz).
- 15 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1613, 1588, 1505, 1472, 1453.
mp 116-117°C
Anal. Calcd for C₃₇H₃₄ClF₄NO₄: C, 66.51; H, 5.13; N, 2.10
Found: C, 66.22; H, 5.24; N, 2.25.
- 実施例 219
- 20 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR) -2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチルカルバメート
1). 2-アミノ-4-メチルピリジン (100 g, 925ミリモル) の 42% テトラフルオロほう酸 (400 ml) 溶液に亜硝酸ナトリウム (64 g, 927ミリモル) の水 (100 ml) 溶液を内温が 10°C を超えないようにドライアイス-アセトンで冷却しながら徐々に加えた。反応液を 45°C で 30 分攪拌後、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) を徐々に加え、ジエチルエーテル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を減圧下濃縮後、残留物を蒸留して、2-フルオロ-4-メチルピリジン (48 g) を得た。過マンガン酸カリウム (100 g, 632ミリモル)

ル) の水 (1. 2 L) 溶液を 80°Cまで加熱し、2-フルオロ-4-メチルピリジン (4.8 g) を加え、1時間加熱還流した。反応液から不溶物をセライトでろ過し、ろ液を 200 mL になるまで濃縮し、6 規定塩酸を pH が約 3 になるまで加えた。析出した結晶をろ取し、2-フルオロ-4-ピリジンカルボン酸 (1.9.8 g, 32%)

5 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.50 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.40 (1H, d, J = 5.0 Hz).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 3100, 1730, 1620.

mp 258-260°C

10 Anal. Calcd for C₆H₄FNO₂: C, 51.07; H, 2.86; N, 9.93

Found: C, 50.77; H, 2.80; N, 10.04.

2) 2-フルオロ-4-ピリジンカルボン酸 (1.0 g, 7.0. 9 ミリモル) のテトラヒドロフラン (1.50 mL) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (1.2. 7 g, 7.8. 0 ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、室温で 30 分攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 (200 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、ヘキサンから再結晶させて 3-(2-フルオロ-4-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル (7.32 g, 49%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.40 (3H, m), 3.98 (2H × 1/5, s), 4.18-4.40 (2H, m), 5.76 (1H × 4/5, s), 7.26 (1H × 4/5, s), 7.40 (1H × 1/5, s), 7.50 (1H × 4/5, d, J = 7.4 Hz), 7.63 (1H × 1/5, d, J = 7.4 Hz), 8.32 (1H × 4/5, d, J = 7.0 Hz), 8.43 (1H × 1/5, d, J = 7.0 Hz), 12.44 (1H × 4/5, s).

25 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1744, 1705, 1651, 1607, 1563.

mp 66-67°C

Anal. Calcd for C₁₀H₁₀FNO₃: C, 56.87; H, 4.77; N, 6.63

Found: C, 56.92; H, 4.69; N, 6.82.

3) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン (3.80 g, 1

8. 2ミリモル) の四塩化炭素 (50m1) 溶液にN-プロモスクシンイミド (3. 54g, 19. 9ミリモル) および2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (1 36mg, 0. 83ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンを調製した。3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル (3. 5g, 16. 6ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (35m1) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 0. 66g, 16. 6ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン (5m1) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (100m1) の中に注ぎ、酢酸エチル (100m1×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン=1:1) で精製し、3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-オキソ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4. 78g, 69%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.35 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.44-4.56 (1H, m), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 7.00-7.38 (5H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1740, 1703, 1607, 1588, 1566.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₆NO₄: C, 54.68; H, 3.86; N, 3.36

Found: C, 54.44; H, 3.76; N, 3.55.

4) 塩化亜鉛 (3. 12g, 22. 9ミリモル) のジエチルエーテル (100m1) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1. 74g, 45. 8ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-オキソ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4. 78g, 11. 5ミリモル) のジエチルエーテル (30m1) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (100m1) を加え、酢酸エチル (200m1×2)

で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4:1）で精製し、3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル ((2RS, 3RS)体: (2RS, 3SR)体=9:1, 4.05 g, 84%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.92-1.06 (3H, m), 2.70-3.10 (3H, m), 3.54 (1H, dd, J = 2.6 Hz), 3.90-4.04 (2H, m), 4.77 (1H×1/10, dd, J = 8.8, 3.4 Hz), 5.13 (1H×9/10, s), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.30 (7H, m), 8.16-8.24 (1H, m).

IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1728, 1615, 1588, 1572, 1487.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₈F₆NO₄: C, 54.42; H, 4.33; N, 3.34

Found: C, 54.37; H, 4.39; N, 3.35.

5) (2RS, 3RS)-3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (3.8 g, 9.06ミリモル, (2RS, 3RS)体: (2RS, 3SR)体=9:1) のメタノール (20 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.1 ml, 18.2ミリモル) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (2.14 g, 60%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.74-2.92 (1H, m), 2.98-3.16 (2H, m), 5.18 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.10 (4H, m), 7.16-7.30 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 5.2 Hz).

IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1717, 1615, 1588, 1570.

mp 134-135°C

Anal. Calcd for C₁₇H₁₄F₆NO₄: C, 52.18; H, 3.61; N, 3.58

Found: C, 52.20; H, 3.51; N, 3.58.

6) (2R S, 3R S)-3-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-ヒドロキシ-
2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロ
ピオン酸(2.0 g, 5.11ミリモル)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液
5 に、ジフェニルホスホリルアジド(1.21 ml, 5.62ミリモル)とトリエチ
ルアミン(1.07 ml, 7.67ミリモル)を加え、2時間加熱還流した。反応
液を放冷後、水(200 ml)を加えて酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。
抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン
10 : 酢酸エチル=1:1)で精製し、酢酸エチルへキサンから再結晶させて、(4
R S, 5S R)-5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-4-((3-(1, 1, 2,
2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オ
ン(1.36 g, 69%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.27 (1H, dd, J = 14.0, 10.2 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 14.0,
15 4.4 Hz), 4.28-4.42 (1H, m), 5.49 (1H, s), 5.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.91
(1H, tt, J = 53.0, 2.6 Hz), 6.90-7.40 (6H, m), 8.30 (1H, d, J = 5.2 Hz).
IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1771, 1615, 1588, 1574, 1489.

mp 118-119°C.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₅N₂O₃: C, 52.59; H, 3.37; N, 7.21

20 Found: C, 52.70; H, 3.20; N, 7.20.

7) (4R S, 5S R)-5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-4-((3-(1,
1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジ
ン-2-オン(1.25 g, 3.22ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)溶液
に二炭酸ジ-t-ブチル(0.84 g, 3.86ミリモル)およびジメチルアミノピ
25 リジン(39 mg, 0.32ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に
水(50 ml)を加えて酢酸エチル(50 ml × 2)で抽出した。抽出液を飽和食
塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチ
ルへキサンから再結晶させて(4R S, 5S R)-5-(2-フルオロピリジン-

4-イル) -2-オキソ-4- ((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (1. 41 g, 89%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51 (9H, s), 2.60 (1H, dd, J = 14.2, 8.8 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 14.2, 4.6 Hz), 4.82-4.98 (1H, m), 5.67 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.73 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 5.0 Hz), 6.98-7.20 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 5.2 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1821, 1726, 1615, 1588, 1574, 1489, 1416.

10 mp 113-114°C

Anal. Calcd for C₂₂H₂₁F₅N₂O₅: C, 54.10; H, 4.33; N, 5.74

Found: C, 54.10; H, 4.21; N, 5.72.

8) (4 R S, 5 S R) -5- (2-フルオロピリジン-4-イル) -2-オキソ-4- ((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (1. 30 g, 2. 66 ミリモル) のメタノール (7 ml) 溶液に 0. 5 規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (6. 39 ml, 3. 19 ミリモル) を加え室温で 10 分攪拌した。反応液に水 (5.0 ml) を加えて酢酸エチル (5.0 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル一ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (1. 08 g, 88%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37 (9H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 3.82-4.10 (2H, m), 4.68 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.01 (1H, s), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.92-7.12 (4H, m), 7.18-7.32 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.0 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1752, 1694, 1615, 1570, 1512, 1489, 1449, 1412.

25 mp 143-144°C

Anal. Calcd for C₂₁H₂₃F₅N₂O₄: C, 54.55; H, 5.01; N, 6.06

Found: C, 54.32; H, 4.86; N, 6.07.

実施例 220

N- ((1 R S, 2 S R) -2- (2-フルオロピリジン-4-イル) -2-ヒドロキシ-

1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 1) 1, 1-ジメチルエチル(1RS, 2SR)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチルカルバメート(0. 8 g, 1. 73ミリモル)にトリフルオロ酢酸(10 ml)を加え、室温で10分攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、1N水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)を加え、酢酸エチル(20 ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール(0. 59 g, 93%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.40 (1H, dd, J = 13.6, 10.6 Hz), 2.63 (1H, dd, J = 13.6, 3.2 Hz), 3.32-3.48 (1H, m), 4.79 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.92 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.92-7.40 (6H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.2 Hz).

15 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1613, 1588, 1568, 1487, 1449, 1410.

mp 119-120°C

Anal. Calcd for C₁₆H₁₅F₅N₂O₂: C, 53.04; H, 4.17; N, 7.73

Found: C, 52.91; H, 4.08; N, 7.60.

2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール(300 mg, 0. 83ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(156 mg, 0. 83ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(238 mg, 1. 24ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(127 mg, 0. 83ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物(347 mg, 79%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 4.40-4.70 (2H, m), 5.11 (1H, d, J = 2.6 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.90-6.10 (2H, m), 6.24 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.92-7.38 (9H, m), 8.08 (1H, d, J = 5.2 Hz).

5 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1636, 1615, 1588, 1570, 1516, 1449, 1412.

mp 159-160°C

Anal. Calcd for C₂₈H₂₅F₆N₂O₃ · 0.2H₂O: C, 62.73; H, 4.78; N, 5.23

Found: C, 62.64; H, 4.80; N, 5.37.

実施例 221

10 1, 1-ジメチルエチル (1 R S, 2 R S) -2- (6-フルオロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ-1- ((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチルカルバメート

15 1) 2-アミノ-6-メチルピリジン (75 g, 693ミリモル) の42%テトラフルオロほう酸 (291m1) 溶液に亜硝酸ナトリウム (47.8 g, 693ミリモル) の水 (100m1) 溶液を内温が10°Cを超えないようにドライアイス-アセトンで冷却しながら徐々に加えた。反応液を45°Cで30分攪拌後、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (100m1) を徐々に加え、ジエチルエーテル (300m1 × 2) で抽出した。抽出液を減圧下濃縮後、残留物を蒸留して、2-フルオロ-6-メチルピリジン (27.9 g)を得た。過マンガン酸カリウム (100 g, 632

20 ミリモル) の水 (1.2 L) 溶液を80°Cまで加熱し、2-フルオロ-6-メチルピリジン (27.9 g)を加え、4時間加熱還流した。反応液から不溶物をセライトでろ過し、ろ液を200m1になるまで濃縮し、6規定塩酸をpHが約3になるまで加えた。析出した結晶をろ取し、6-フルオロ-2-ピリジンカルボン酸 (5.84 g, 14%)を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.26 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.36 (1H, s), 8.00-8.30 (1H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 3100, 1730, 1620.

mp 248-250°C

Anal. Calcd for C₆H₄FNO₂: C, 51.07; H, 2.86; N, 9.93

Found: C, 51.10; H, 2.81; N, 9.87.

2) 6-フルオロ-2-ピリジンカルボン酸 (15.0 g, 106.3ミリモル)
のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (19.0 g, 116.9ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、マロン酸モノエチルマグネシウム塩 (16.8 g, 58.5ミリモル)
5 を加え、室温で30分攪拌した。反応液に1規定塩酸 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4:1) で精製し、3-(6-フルオロ-2-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル (20.16 g, 90%) を褐色油状物として得た。
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.40 (3H, m), 4.13 (2H × 2/3, s), 4.14-4.34 (2H, m),
6.30 (1H × 1/3, s), 6.96-7.04 (1H × 1/3, m); 7.12-7.24 (1H × 2/3, m), 7.78-8.04
(2H, m), 12.32 (1H × 1/3, s).
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1744, 1709, 1651, 1593, 1578, 1453.
Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FN}_3$: C, 56.87; H, 4.77
15 Found: C, 56.74; H, 4.73
3) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン (7.51 g, 35.6ミリモル) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液にN-プロモスクシンイミド (7.60 g, 42.7ミリモル) および2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (29.0 mg, 1.78ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンを調製した。3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル (7.51 g, 35.6ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (70 ml)
20 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.42 g, 35.6ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -プロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン (10 ml)
25 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン=1:1) で精製し、3-(6-

フルオロピリジン-2-イル) -3-オキソ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(7.74g, 52%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (3H, t, J = 9.0 Hz), 3.20-3.44 (2H, m), 4.11 (2H, q, J = 9.0 Hz), 4.98 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 7.00-7.32 (5H, m), 7.90-8.04 (2H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1732, 1705, 1593, 1453.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₆F₅NO₄: C, 54.68; H, 3.86; N, 3.36

Found: C, 54.55; H, 3.92; N, 3.51.

10 4) 塩化亜鉛(4.19g, 30.7ミリモル)のジエチルエーテル(100m1)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(2.33g, 61.4ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-オキソ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(6.41g, 15.4ミリモル)のジエチルエーテル(50m1)溶液を-78°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(100m1)を加え、酢酸エチル(200m1×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル((2RS, 3RS)体:(2RS, 3SR)体=6:1, 5.70g, 88%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.96-1.00 (3H, m), 2.87 (1H, dd, J = 5.0 Hz), 2.96-3.14 (1H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 5.6 Hz), 3.90-4.04 (2H, m), 4.76 (1H×1/7, dd, J = 9.6, 4.4 Hz), 5.00-5.08 (1H×6/7, m), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.36 (5H, m), 7.70-7.86 (1H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1728, 1607, 1578, 1454.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₈F₅NO₄: C, 54.42; H, 4.33; N, 3.34

Found: C, 54.34; H, 4.37; N, 3.29.

- 5) (2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(5.5g, 13.1ミリモル, (2RS, 3RS)体:(2RS, 5 S R)体=6:1)のメタノール(25ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(13.1ml, 26.2ミリモル)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(3.82g, 74%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.85 (1H, dd, J = 14.0, 5.2 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 14.0, 9.0 Hz), 3.26-3.38 (1H, m), 5.12 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.90-7.04 (3H, m), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 7.2, 2.2 Hz), 7.70-7.82 (1H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1713, 1609, 1580, 1489, 1456.

mp 103-104°C

Anal. Calcd for C₁₇H₁₄F₅NO₄: C, 52.18; H, 3.61; N, 3.58

- 20 Found: C, 52.16; H, 3.57; N, 3.57.

- 6) (2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(3.6g, 9.20ミリモル)のテトラヒドロフラン(90ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(2.18ml, 10.1ミリモル)とトリエチルアミン(1.93ml, 13.8ミリモル)を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200ml)を加えて酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4

R S, 5 R S) -5- (6-フルオロピリジン-2-イル) -4- ((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オ^ン (2. 34 g, 65%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.14 (1H, dd, J = 13.6, 9.0 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 13.6, 5.2 Hz), 3.2 Hz), 4.36-4.50 (1H, m), 5.13 (1H, s), 5.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.20 (4H, m), 7.26-7.42 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.86-8.00 (1H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1767, 1607, 1584, 1489, 1458, 1447.

mp 118-119°C

10 Anal. Calcd for C₁₇H₁₃F₅N₂O₃: C, 52.59; H, 3.37; N, 7.21

Found: C, 52.60; H, 3.31; N, 7.35.

7) (4 R S, 5 R S) -5- (6-フルオロピリジン-2-イル) -4- ((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オ^ン (2. 2 g, 5.67ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に
15 二炭酸ジ-t-ブチル (1. 48 g, 6.80ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (70 mg, 0.57ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、酢酸エチル
20 一ヘキサンから再結晶させて (4 R S, 5 R S) -5- (6-フルオロピリジン-2-イル) -2-オキソ-4- ((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (2. 59 g, 94%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 2.65 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 14.2, 5.8 Hz), 4.97-5.08 (1H, m), 5.61 (1H, d, J = 6.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.53 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.10-7.22 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 7.4, 2.6 Hz), 7.80-7.94 (1H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1823, 1728, 1607, 1584, 1460, 1447.

mp 96–97°C

Anal. Calcd for $C_{22}H_{21}F_5N_2O_6$: C, 54.10; H, 4.33; N, 5.74

Found: C, 54.14; H, 4.25; N, 5.78.

- 8) (4 R S, 5 R S)-5-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-オキソ-4-
 5 ((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-
 オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル(2. 40 g, 4. 91ミ
 リモル)のメタノール(12 ml)に0. 5 N水酸化ナトリウムのメタノール溶液
 (11. 8 ml, 5. 90ミリモル)を加え室温で10分攪拌した。反応液に水(5
 0 ml)を加えて酢酸エチル(50 ml × 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で
 10 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキ
 サンから再結晶させて表題化合物(1. 92 g, 84%)を得た。
 1H -NMR ($CDCl_3$) δ: 1.37 (9H, s), 2.65 (1H, dd, J = 13.6, 5.0 Hz), 2.85 (1H,
 dd, J = 13.6, 9.0 Hz), 4.08–4.30 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.88–5.02
 (2H, m), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.0, 2.2 Hz),
 15 6.90–7.10 (3H, m), 7.10–7.32 (2H, m), 7.70–7.86 (1H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1682, 1607, 1576, 1532, 1487, 1454.

mp 140–141°C

Anal. Calcd for $C_{21}H_{23}F_5N_2O_4$: C, 54.55; H, 5.01; N, 6.06

Found: C, 54.27; H, 4.71; N, 6.12.

20 実施例 2 2 2

- N-((1 R S, 2 R S)-2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ-
 1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチ
 ル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 1) 1, 1-ジメチルエチル(1 R S, 2 R S)-2-(6-フルオロピリジン-2-
 イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチルカルバメート(1. 6 g, 3. 46ミリモル)にトリフル
 オロ酢酸(20 ml)を加え、室温で10分攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、1
 N水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)を加え、酢酸エチル(20 ml × 2)で抽
 出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、

(1R S, 2R S)-2-アミノ-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパンール(1.3 g, 100%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.47 (1H, dd, J = 13.8, 10.0 Hz), 2.73 (1H, dd, J = 13.8, 3.4 Hz), 3.40-3.54 (1H, m), 4.70 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.96-7.18 (3H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.78-7.92 (1H, m).

IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1755, 1607, 1578, 1489, 1454.

Anal. Calcd for C₁₆H₁₅F₅N₂O₂: C, 53.04; H, 4.17; N, 7.73

10 Found: C, 53.19; H, 4.40; N, 7.51.

2) (1R S, 2R S)-2-アミノ-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパンール(300 mg, 0.83ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(156 mg, 0.83ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(238 mg, 1.24ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(127 mg, 0.83ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(293 mg, 66%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.92-2.10 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.81 (1H, dd, J = 14.6, 5.2 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.6, 9.8 Hz), 4.66-4.82 (1H, m), 4.84 (1H, d, J = 5.8 Hz), 5.02-5.10 (1H, m), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.90-6.02 (1H, m), 6.18-6.32 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.00-7.30 (7H, m), 7.42 (1H, dd, J = 7.4, 2.2 Hz), 7.76-7.90 (1H, m). IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1642, 1607, 1578, 1516, 1454.

mp 151-152°C

Anal. Calcd for C₂₈H₂₅F₅N₂O₃ · 0.2H₂O: C, 62.73; H, 4.78; N, 5.23

Found: C, 62.75; H, 4.75; N, 5.31.

実施例 223

1, 1-ジメチルエチル (1 R S, 2 S R) -2-(6-フルオロピリジン-3-イル)

-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)

5 メチル)エチルカルバメート

1) 2-アミノ-5-メチルピリジン (75 g, 693ミリモル) の42%テトラフルオロほう酸 (291m1) 溶液に亜硝酸ナトリウム (47.8 g, 693ミリモル) の水 (100m1) 溶液を内温が10°Cを超えないようにドライアイス-アセトンで冷却しながら徐々に加えた。反応液を45°Cで30分攪拌後、8規定水酸

10 化ナトリウム水溶液 (100m1) を徐々に加え、ジエチルエーテル (300m1 × 2) で抽出した。抽出液を減圧下濃縮後、残留物を蒸留して、2-フルオロ-5-メチルピリジン (30.4 g)を得た。過マンガン酸カリウム (100 g, 632ミリモル) の水 (1.2 L) 溶液を80°Cまで加熱し、2-フルオロ-5-メチルピリジン (30.4 g, 274ミリモル) を加え、4.5時間加熱還流した。反応液

15 から不溶物をセライトでろ過し、ろ液を200m1になるまで濃縮し、6規定塩酸をpHが約3になるまで加えた。析出した結晶をろ取し、6-フルオロ-3-ピリジンカルボン酸 (10: 58 g, 11%)を得た。

mp 151-152°C

IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 3100, 1730, 1620.

20 Anal. Calcd for C₆H₄FNO₂: C, 51.07; H, 2.86; N, 9.93

Found: C, 50.78; H, 2.72; N, 9.87.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.07 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 8.40-8.52 (1H, m), 8.90-9.04 (1H, m).

2) 6-フルオロ-3-ピリジンカルボン酸 (9.5 g, 67.3ミリモル) のテトラヒドロフラン (150m1) 溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (12.0 g, 74.1ミリモル) を加え、80°Cで10分攪拌した。反応液を室温まで冷却後マロン酸モノエチルマグネシウム塩 (10.6 g, 37.0ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (100m1) および水 (100m1) を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液

を酢酸エチル（200m1×2）で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4：1）で精製し、3-（6-フルオロピリジン-3-イル）-3-オキソプロピオン酸エチル（9.74g, 68%）を褐色油状物として
5 得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1694, 1634, 1593, 1485.

Anal. Calcd for $C_{10}H_{10}NO_3F$: C, 56.87; H, 4.77; N, 6.63

Found: C, 56.79; H, 4.78; N, 6.84.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H×5/7, t, J = 7.0 Hz), 1.35 (3H×2/7, t, J = 7.4 Hz), 3.99 (2H×5/7, s), 4.16–4.36 (2H, m), 5.65 (1H×2/7, s), 6.96–7.10 (1H, m), 8.16 (1H×2/7, td, J = 9.0, 3.8 Hz), 8.39 (1H×5/7, td, J = 9.0, 3.8 Hz), 8.64 (1H×2/7, d, J = 3.8 Hz), 8.81 (1H×5/7, d, J = 3.8 Hz).

3) 3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）トルエン（15g, 72.1ミリモル）のクロロホルム（200m1）溶液にN-プロモスクシンイミド（1.4. 11g, 79.3ミリモル）および2, 2'-アゾビス（イソブチロニトリル）（590mg, 3.60ミリモル）を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、水（100m1）を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水（100m1）、飽和食塩水（100m1）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去了。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1
20 0:1）で精製し、3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）- α -プロモトルエン（19.4g, 純度56%, 53%）を得た。本化合物は更に精製することなく次の反応に用いた。

4) 3-（6-フルオロピリジン-3-イル）-3-オキソプロピオン酸エチル（3.83g, 18.1ミリモル）の1, 2-ジメトキシエタン（30m1）溶液に水素化ナトリウム（60%油性, 725mg, 18.1ミリモル）を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）- α -プロモトルエン（9.30g, 純度56%, 18.1ミリモル）の1, 2-ジメトキシエタン（10m1）溶液を滴下し、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を水（100m1）の中に注ぎ、酢酸エチル（100m1×2）で抽出した。抽

出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。

残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン－トルエン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-オキソ-2-((3-
- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エ

5 チル (6. 67 g, 88%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1694, 1590, 1487.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{16}F_6NO_4$: C, 54.68; H, 3.86; N, 3.36

Found: C, 54.56; H, 4.13; N, 3.51.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.36 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.13
10 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.54 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 2.8
Hz), 6.98-7.20 (4H, m), 7.20-7.36 (1H, m), 8.35 (1H, td, J = 8.4, 2.4 Hz),
8.82 (1H, d, J = 2.4 Hz).

5) 塩化亜鉛 (4. 25 g, 31. 2ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml)
1) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2. 36 g, 62. 3ミリモル) を加えて室
15 温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(6-フルオロピリジン-3-イル)
-3-オキソ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メ
チル) プロピオン酸エチル (6. 50 g, 15. 6ミリモル) のジエチルエーテル
(50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を
加えてクエンチし、更に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2)
20 で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸
エチル=4:1-1:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリ
ジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエト
キシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル ((1RS, 2SR) 体: (1RS,
25 2RS) 体=10:1, 5. 15 g, 79%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1728, 1601, 1487.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{18}F_6NO_4 \cdot 0.1H_2O$: C, 54.19; H, 4.35; N, 3.33

Found: C, 54.10; H, 4.20; N, 3.39.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H × 10/11, t, J = 7.0 Hz), 1.02 (3H × 1/11, t, J =

7.4 Hz), 2.80-3.16 (3H, m), 3.23 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.84-4.00 (2H, m), 4.80-4.90 (1H×1/11, m), 5.09 (1H×10/11, s), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.12 (4H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.86 (1H, td, J = 8.2, 2.6 Hz), 8.16-8.24 (1H, m).

5 6) (2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-
2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロ
ピオン酸エチル (5.0 g, 11.9ミリモル, (2RS, 3SR)体: (2RS,
3RS)体=10:1) のメタノール (20 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウ
ム水溶液 (11.9 ml, 23.8ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応
10 液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml×2) で抽出した。抽出
液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。
残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、(2RS,
3RS)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1,
1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.7
15 5 g, (2RS, 3SR)体: (2RS, 3RS)体=10:1, 80%) をアモ
ルファスとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1607, 1593, 1487.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{14}F_5NO_4$: C, 52.18; H, 3.61; N, 3.58

Found: C, 52.13; H, 3.43; N, 3.57.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-3.12 (3H, m), 4.85 (1H×1/11, d, J = 5.2 Hz), 5.10
(1H×10/11, s), 6.88-7.12 (4H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.87 (1H, td,
J = 7.6, 2.2 Hz), 8.14 (1H, s).

7) (2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-
2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロ
ピオン酸 (3.6 g, 9.20ミリモル, (2RS, 3SR)体: (2RS, 3R
25 S)体=10:1) のテトラヒドロフラン (90 ml) 溶液に、ジフェニルホスホ
リルアジド (2.18 ml, 10.1ミリモル) とトリエチルアミン (1.93 ml
1, 13.8ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液を放冷後、水 (20
0 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml×2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、

飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）で精製し、(4 R S, 5 S R)-5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3. 31 g, (4 R S, 5 S R) 体: (4 R S, 5 R S) 体=1.0:1, 93%) をアモルファスとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1767, 1603, 1489.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{13}F_6N_2O_3$: C, 52.59; H, 3.37; N, 7.21

Found: C, 52.46; H, 3.55; N, 7.03.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 2.38 (1H, s), 4.04-4.20 (1H \times 1/11, m), 4.28-4.42 (1H \times 10/11, m), 5.25 (1H \times 1/11, s), 5.29 (1H \times 10/11, s), 5.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.91 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.86-7.18 (4H, m), 7.22-7.40 (1H, m), 7.60-7.78 (1H \times 1/11, m), 7.85 (1H \times 10/11, td, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 8.02 (1H \times 1/11, s), 8.22 (1H \times 10/11, s).
- 15 8) (4 R S, 5 S R)-5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3. 10 g, 7. 98 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に二炭酸ジ-t-ブチル (2. 09 g, 9. 58 ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (9.7 mg, 0. 80 ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に
20 水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン；酢酸エチル=4:1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4 R S, 5 S R)-5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-オキソ-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル (2. 55 g, 65%) を得た。

mp 138-139°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1821, 1725, 1603.

Anal. Calcd for $C_{22}H_{21}F_6N_2O_5$: C, 54.10; H, 4.33; N, 5.74

Found: C, 54.14; H, 4.41; N, 5.77.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 2.06 (1H, dd, J = 14.2, 9.6 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 4.82-4.96 (1H, m), 5.72 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.52-6.62 (2H, m), 6.81 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 6.94-7.04 (1H, m), 7.04-7.20 (1H, m), 7.53 (1H, td, J = 8.0, 2.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.0 Hz).

9) (4 R S, 5 S R) -5- (6-フルオロピリジン-3-イル) -2-オキソ-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (2. 40 g, 4. 91 ミリモル) のメタノール (12 ml) に 0.5 N 水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (11. 8 ml, 5. 90 ミリモル) を加え室温で 1.0 分攪拌した。反応液に水 (5. 0 ml) を加えて酢酸エチル (5. 0 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (1. 98 g, 87%) を得た。

15 mp 128-129°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1694, 1601, 1487.

Anal. Calcd for C₂₁H₂₃F₆N₂O₄: C, 54.55; H, 5.01; N, 6.06

Found: C, 54.49; H, 5.01; N, 6.23.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (9H, s), 2.62-2.90 (2H, m), 3.92 (1H, brs), 3.98-4.16 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.94 (1H, s), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.12 (4H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.80-7.92 (1H, m), 8.21 (1H, s).

実施例 224

N-((1 R S, 2 S R) -2- (6-フルオロピリジン-3-イル) -2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチル) -4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 1, 1-ジメチルエチル (1 R S, 2 S R) -2- (6-フルオロピリジン-3-イル) -2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチルカルバメート (1. 0 g, 2. 16 ミリモル) にトリフル

オロ酢酸（10m1）を加え、室温で10分攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、1N水酸化ナトリウム水溶液（10m1）を加え、酢酸エチル（20m1×2）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて（1RS, 2SR）-2-アミノ-1-（6-フルオロピリジン-3-イル）-3-（3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）-1-プロパノール（750mg, 96%）を得た。

mp 103-104°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1597, 1485, 1449, 1399.

Anal. Calcd for $C_{16}H_{16}F_6N_2O_2$: C, 53.04; H, 4.17; N, 7.73

10 Found: C, 52.97; H, 4.17; N, 7.84.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (1H, dd, $J = 13.4, 10.4$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 13.4, 3.0$ Hz), 3.28-3.40 (1H, m), 4.76 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.90-7.12 (4H, m), 7.22-7.40 (1H, m), 7.88 (1H, td, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 8.23 (1H, s).

15 2) （1RS, 2SR）-2-アミノ-1-（6-フルオロピリジン-3-イル）-3-（3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）-1-プロパノール（191mg, 0.53ミリモル）のアセトニトリル（20m1）溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸（100mg, 0.53ミリモル）および1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩（151mg, 0.79ミリモル）および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール（81mg, 0.53ミリモル）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水（100m1）で希釈し、酢酸エチル（100m1×2）で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（130mg, 425 8%）を得た。

mp 148-149°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1640, 1626, 1601, 1514, 1485.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{20}F_6N_2O_3$: C, 60.68; H, 3.77; N, 5.24

Found: C, 60.87; H, 3.87; N, 5.11.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.84 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 4.02 (1H, brs), 4.64-4.82 (1H, m), 5.15 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90-7.70 (9H, m), 7.78-7.90 (1H, m), 7.97 (1H, td, J = 8.0, 2.2 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.26 (1H, s).

実施例 225

N-[(1R S, 2S R)-2-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (1.9 mg, 0.53 ミリモル) のアセトニトリル (2.0 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (1.00 mg, 0.53 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (1.53 mg, 0.80 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (8.1 mg, 0.53 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (1.00 ml) で希釈し、酢酸エチル (1.00 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (2.32 mg, 82%)を得た。

mp 140-142°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1636, 1597, 1487.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.10 (2H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.58-2.72 (2H, m), 2.79 (1H, dd, J = 14.4, 10.8 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 4.26 (1H, brs), 4.58-4.74 (1H, m), 5.07 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.80 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.10-6.24 (1H, m), 6.90-7.22 (7H, m), 7.22-7.40 (1H, m), 7.94 (1H, td, J = 8.0, 2.2 Hz), 8.23 (1H, s).

実施例 226

N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-

(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミドの光学分割

ラセミ体を光学活性カラム（キラルセルOD、50mmID×500mmL）を用いた高速液体クロマトグラフィーにより光学分割（移動層：ヘキサン／エタノール=9
5 / 1）した後、エタノールより再結晶して、各光学異性体を得た。

(1R, 2S) 体

mp 239-240°C; $[\alpha]_D^{20} +37.3^\circ$ ($c = 0.507$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3-\text{CD}_3\text{OD}$, 200MHz)
δ 2.85 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 14.0 Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, 13.8 Hz),
4.72-4.87 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 6.79 (1H, br d, $J = 8.8$ Hz),
10 7.10 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.30-7.57 (10H, m), 7.77-7.88
(2H, m); IR (KBr) 3268, 1638, 1534, 1514, 1325, 1229, 1163, 1123, 1069, 831
 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 69.30;
H, 4.27; N, 2.76.

(1S, 2R) 体

15 mp 238-239°C; $[\alpha]_D^{20} -37.9^\circ$ ($c = 0.508$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3-\text{CD}_3\text{OD}$, 200MHz)
δ 2.85 (1H, dd, $J = 11.4$ Hz, 14.2 Hz), 3.09 (1H, dd, $J = 3.9$ Hz, 13.7 Hz),
4.72-4.86 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.90 (1H, br d, $J = 9.6$ Hz),
7.11 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 7.0 Hz), 7.29-7.57 (10H,
m), 7.79-7.88 (2H, m); IR (KBr) 3279, 1638, 1534, 1514, 1325, 1229, 1163,
20 1123, 1069, 833 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00.
Found: C, 69.28; H, 4.50; N, 2.98.

実施例 227

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミドの光学分割

ラセミ体を光学活性カラム（キラルセルOD、50mmID×500mmL）を用いた高速液体クロマトグラフィーにより光学分割（移動層：ヘキサン／エタノール=9
5 / 5）した後、エタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶して、各光学異性体を得た。

(1R, 2S) 体

mp 251-252°C; $[\alpha]_D^{20} +33.4^\circ$ ($c = 0.499$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3-\text{DMSO-d}_6$, 200MHz)
 δ 2.92 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 13.8 Hz), 3.19 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 14.3 Hz),
4.62-4.76 (1H, m), 4.89 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 5.49 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.01-7.18
5 (4H, m), 7.32-7.42 (4H, m), 7.48-7.60 (5H, m), 7.91 (1H, d, $J = 9.6$ Hz),
8.03 (1H, d, $J = 8.6$ Hz); IR (KBr) 3275, 1642, 1626, 1539, 1514, 1327, 1229,
1167, 1125, 1069, 835 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{NO}_2$: C, 66.80; H, 4.15; N,
2.89. Found: C, 66.55; H, 4.16; N, 2.76.

(1S, 2R) 体

10 mp 252-253°C; $[\alpha]_D^{20} -33.9^\circ$ ($c = 0.504$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3-\text{DMSO-d}_6$, 200MHz)
 δ 2.93 (1H, dd, $J = 11.0$ Hz, 14.0 Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 3.2$ Hz, 14.0 Hz),
4.66-4.79 (1H, m), 4.93 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 5.42 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.01-7.21
(4H, m), 7.34-7.60 (9H, m), 7.78 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 8.2$
Hz); IR (KBr) 3275, 1642, 1626, 1539, 1514, 1327, 1227, 1167, 1125, 1069,
15 835 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{NO}_2$: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89. Found: C,
66.69; H, 4.09; N, 2.82.

実施例228

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミドの光学分割

ラセミ体を光学活性カラム (キラルセルOD、50mmID×500mmL) を用いた高速液体クロマトグラフィーにより光学分割 (移動層: ヘキサン/エタノール=95/5) した後、酢酸エチルージイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶して、各光学異性体を得た。

(1R, 2S) 体

mp 213-214°C; $[\alpha]_D^{20} +20.6^\circ$ ($c = 0.506$, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3-\text{DMSO-d}_6$, 200MHz)
 δ 2.82-3.03 (2H, m), 4.70-4.84 (2H, m), 5.07 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 5.90 (1H,
tt, $J = 2.8$ Hz, 53.0 Hz), 6.92 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.98-7.33 (8H, m), 7.42-7.57
(4H, m), 7.79 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 7.4$ Hz); IR (KBr) 3270,

1642, 1624, 1601, 1537, 1512, 1235, 1198, 1127, 835, 760 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₁F₆NO₃: C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 62.87; H, 3.84; N, 2.64.

(1 S, 2 R) 体

mp 213-214°C; [α]_D²⁰ -20.6° (c = 0.520, MeOH); ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200MHz)

δ 2.82-3.03 (2H, m), 4.70-4.85 (2H, m), 5.07 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98-7.33 (8H, m), 7.40-7.58 (4H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3272, 1642, 1624, 1601, 1537, 1512, 1235, 1198, 1127, 835, 760 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₁F₆NO₃: C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 62.97; H, 3.87; N, 2.57.

10 実施例 229

N-[(1 R S, 2 S R) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミドの光学分割

ラセミ体を光学活性カラム (キラルセルOD、50mmID×500mmL) を用いた
15 高速液体クロマトグラフィーにより光学分割 (移動層:ヘキサン/エタノール=9
5/5) した後、酢酸エチルージイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶して、
各光学異性体を得た。

(1 R, 2 S) 体

mp 199-200°C; [α]_D²⁰ +20.3° (c = 0.536, MeOH); ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ
20 1.93-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 3.7 Hz, 14.5 Hz), 3.59 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.60-4.74 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.6 Hz), 6.21 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.95-7.17 (8H, m), 7.31 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.44 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3264, 1640, 1512, 1227, 1198, 1128 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₆F₆NO₃: C, 65.53; H, 4.93; N, 2.64. Found: C, 65.52; H, 4.85; N, 2.63.

(1 S, 2 R) 体

mp 200-201°C; [α]_D²⁰ -20.8° (c = 0.544, MeOH); ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ

1.93-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 14.6 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.3 Hz, 14.7 Hz), 3.59 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.60-4.74 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 3.0 Hz, 53.1 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.3 Hz, 5 12.0 Hz), 6.21 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.95-7.17 (8H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.44 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3264, 1637, 1512, 1227, 1198, 1130 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₆F₆NO₃: C, 65.53; H, 4.93; N, 2.64. Found: C, 65.56; H, 4.87; N, 2.64.

実施例 230

- 10 N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド
 1) 3, 5-ジメチル1-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロプロピルオキシ)ベンゼン (8. 22 g, 32. 8ミリモル) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液にN-15 プロモスクシンイミド (6. 42 g, 36. 1ミリモル) および2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (270 mg, 1. 64ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮し、プロモ体を調製した。
 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (6. 20 g, 29. 5ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (60 ml) 溶液に水素化ナトリウム (6 20 0%油性, 1. 18 g, 29. 5ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に合成したプロモ体の1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト25 グラフィー (トルエン:ヘキサン=1:1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、3-(4-フルオロフェニル)-2-((3-メチル-5-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-オキソプロピオノン酸エチル (6. 68 g, 53%)を得た。

mp 56-57°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1738, 1688, 1599, 1508.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{19}F_5O_4$: C, 58.12; H, 4.50

Found: C, 57.94; H, 4.27.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.30 (3H, s), 3.28 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.54 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 5.87 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.87 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.12 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.92-8.06 (2H, m).

2) 塩化亜鉛 (4. 12 g, 30. 2ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml)
 1) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2. 29 g, 60. 4ミリモル) を加えて室
 10 温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-((4-フルオロフェニル)-2-
 ((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-
 3-オキソプロピオン酸エチル (6. 50 g, 15. 1ミリモル) のジエチルエー
 テル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩
 酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml ×
 15 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで
 乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:
 酢酸エチル=4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-((4-フルオロフェニル)-
 3-ヒドロキシ-2-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6. 56 g, 100%) を無色油状物と
 20 して得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1715, 1605, 1512.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{21}F_5O_4 \cdot 0.3H_2O$: C, 57.62; H, 4.97

Found: C, 57.54; H, 4.85.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.92-3.02 (4H, m),
 25 3.89 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.00 (1H, s), 5.86 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz),
 6.72-6.86 (3H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

3) (2RS, 3RS)-3-((4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-
 メチル-3-(1, 1, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピ
 オン酸エチル (6. 30 g, 14. 6ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に、

2規定水酸化ナトリウム水溶液(14.6ml, 29.2ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶させて、
 5 (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-メチル-3-(1,1,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(6.0g, 100%)を得た。

mp 82-83°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1607, 1512.

10 Anal. Calcd for $C_{19}H_{17}F_6O_4$: C, 56.19; H, 4.26

Found: C, 56.05; H, 4.13.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (3H, s), 2.80-3.08 (3H, m), 5.06 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.86 (1H, tt, $J = 53.0$, 2.8 Hz), 6.76 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.84 (1H, s), 6.98-7.12 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

15 4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-メチル-3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(5.8g, 14.3ミリモル)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(3.4ml, 15.8ミリモル)とトリエチルアミン(3.0ml, 21.5ミリモル)を加え、30分加熱還流した。反応液
 20 を放冷後、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((5-メチル-3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オ
 25 ン(4.1g, 71%)を得た。

mp 107-108°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1761, 1611, 1597, 1514.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{16}F_6NO_3$: C, 56.86; H, 4.02; N, 3.49

Found: C, 56.64; H, 4.01; N, 3.58.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.16-2.40 (2H, m), 2.32 (3H, s), 4.18-4.32 (1H, m), 5.12 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.70 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.91 (1H, s), 7.04-7.20 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

5) (4 R S, 5 S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.0 g, 7.48ミリモル) のエタノール (30 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.7 ml, 37.4ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (2.34 g, 83%)を得た。

15 mp 96-98°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1617, 1595, 1508, 1458.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₈F₆NO₂: C, 57.60; H, 4.83; N, 3.73

Found: C, 57.59; H, 4.79; N, 3.73.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20-2.50 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.76 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 3.20-3.32 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.80 (1H, s), 6.82-6.90 (2H, m), 7.00-7.12 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

6) (1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (1.97 mg, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (1.00 mg, 0.53ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (1.51 mg, 0.79ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (8.1 mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、

酢酸エチル（100ml×2）で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物（234mg, 81%）を得た。

5 mp 189-190°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1642, 1626, 1601, 1512.

Anal. Calcd for $C_{29}H_{23}F_6NO_3 \cdot 0.1H_2O$: C, 63.41; H, 4.25; N, 2.55

Found: C, 63.22; H, 4.24; N, 2.77.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 2.77 (1H, dd, $J = 14.0, 11.0$ Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 14.0, 4.0$ Hz), 4.62-4.82 (1H, m), 5.07 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.87 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 5.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.80-7.20 (7H, m), 7.38-7.60 (4H, m), 7.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)..

実施例 231

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール(200mg, 0.53ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(100mg, 0.53ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(153mg, 0.80ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(81mg, 0.53ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(228mg, 78%)を得た。

mp 175-176°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1636, 1510, 1449.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.10 (2H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.60-2.82 (3H, m), 3.87 (1H, brs), 4.56-4.72 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.87 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.22 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.82 (1H, s), 6.84-7.20 (7H, m), 7.36-7.50 (2H, m).

実施例 232

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

- 10 1) 4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロプロピルオキシ)トルエン (7. 63 g, 28. 3ミリモル, 90%純度) の四塩化炭素 (100m1) 溶液にN-プロモスクシンイミド (5. 54 g, 31. 1ミリモル) および2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (255mg, 1. 56ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮し、プロモ体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (5. 35 g, 25. 5ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50m1) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1. 02 g, 25. 5ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に合成したプロモ体の1, 2-ジメトキシエタン (20m1) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (200m1) の中に注ぎ、酢酸エチル (200m1 × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:ヘキサン=1:1-酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、2-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-
- 15 オキソプロピオン酸エチル (6. 71 g, 56%)を得た。
- 20 mp 73-74°C
- 25 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1738, 1688, 1599.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₆ClF₅O₄: C, 53.29; H, 3.58

Found: C, 53.38; H, 3.35.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.32 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.54 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.97 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 7.06–7.40 (5H, m), 7.92–8.08 (2H, m).

- 2) 塩化亜鉛 (4.0 g, 29.3ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml)
 5 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.22 g, 58.6ミリモル) を加えて室温で
 30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に2-((4-クロロ-3-(1,1,2,2-
 テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-
 オキソプロピオン酸エチル (6.60 g, 14.6ミリモル) のジエチルエーテル
 (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を
 10 加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2)
 で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸
 エチル=4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-2-((4-クロロ-3-(1,1,
 2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)
 15 -3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (5.85 g, 88%) を無色油状物として得
 た。

IR ν_{max}^{KBr}cm⁻¹: 1717, 1605, 1510, 1487.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₈ClF₆O₄: C, 53.05; H, 4.01

Found: C, 53.17; H, 4.13.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.84–3.04 (4H, m), 3.89 (2H, q,
 J = 7.0 Hz), 4.98–5.06 (1H, m), 5.96 (1H, tt, J = 53.0, 3.4 Hz), 6.92–7.10
 (4H, m), 7.30–7.44 (3H, m).

- 3) (2RS, 3RS)-2-((4-クロロ-3-(1,1,2,2-トリフルオロ
 エトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロ
 25 ピオノ酸エチル (5.60 g, 12.37ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶
 液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (12.3 ml, 24.6ミリモル) を加え
 て室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100
 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシ
 ウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶させ

て、(2R,S, 3R,S)-2-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸(4. 12 g, 78%)を得た。

mp 121-122°C

5 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1607, 1512, 1489.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{14}ClF_5O_4$: C, 50.90; H, 3.32

Found: C, 50.92; H, 3.07.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90-3.06 (3H, m), 5.07 (1H, s), 5.96 (1H, tt, J = 53.0, 3.2 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.00-7.12 (3H, m), 7.24-7.40 (3H, m).

4) (2R,S, 3R,S)-2-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸(2. 0 g, 4. 71ミリモル)のテトラヒドロフラン(40 ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(1. 12 ml, 5. 18ミリモル)とトリエチルアミン(0. 99 ml, 7. 07ミリモル)を加え、3時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200 ml)を加えて酢酸エチル(200 ml × 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、(4R,S, 5S,R)-4-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(1. 72 g, 87%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1514, 1489.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{13}ClF_5NO_3$: C, 51.26; H, 3.11; N, 3.32

25 Found: C, 51.16; H, 3.13; N, 3.24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.25 (1H, q, J = 6.8 Hz), 5.30 (1H, brs), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.98 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.99 (1H, s), 7.06-7.20 (2H, m), 7.30-7.42 (3H, m).

5) (4R S, 5S R)-4-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(1. 42 g, 3. 37ミリモル)のエタノール(20 ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(2. 1 ml, 16. 9ミリモル)を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(1R S, 2S R)-2-アミノ-3-(4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール(1. 17 g, 88%)を得た。

mp 109-110°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1605, 1508, 1489.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{15}ClF_5NO_2$: C, 51.59; H, 3.82; N, 3.54

Found: C, 51.62; H, 3.78; N, 3.55.

15) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (1H, dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 14.0, 3.4$ Hz), 3.18-3.32 (1H, m), 4.63 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.98 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.30-7.44 (3H, m).

6) (1R S, 2S R)-2-アミノ-3-(4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール(208 mg, 0. 53ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(100 mg, 0. 53ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(151 mg, 0. 79ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(81 mg, 0. 53ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(273 mg, 91%)を得た。

mp 206-207°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1642, 1626, 1601, 1512.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.84 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.2, 4.2 Hz), 4.68-4.84 (1H, m), 5.07 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.95 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.92-7.30 (6H, m), 7.30-7.60 (5H, m), 5 7.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.2 Hz).

実施例 233

N-((1 R S, 2 S R)-1-((4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 10 (1 R S, 2 S R)-2-アミノ-3-(4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-(2-フルオロフェニル)-1-プロパノール (2 10 mg, 0. 53 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100 mg, 0. 53 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩
 15 酸塩 (153 mg, 0. 80 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1 H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0. 53 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (213 mg, 71%) を得た。

mp 174-175°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1640, 1508, 1489.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J = 14.6, 10.4 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 3.40 (1H, brs), 4.58-4.72 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.80 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.82-5.98 (1H, m), 5.95 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.16 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.92-7.20 (7H, m), 7.32-7.50 (3H, m).

実施例 234

N-((1 R S, 2 S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-

メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 1) 水素化リチウムアルミニウム(1. 02 g, 26. 8ミリモル)のテトラヒドロフラン(100 ml)溶液に4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)安息香酸エチル(5. 0 g, 17. 8ミリモル)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液を氷冷下加えた。反応液を室温で30分攪拌後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)を加え、セライトを用いてろ過した。ろ液を濃縮後、水を加え酢酸エチル(50 ml × 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メタノール(4. 45 g, 100%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.27 (3H, s), 4.67 (2H, s), 5.94 (1H, tt, J = 53.0, 2.6 Hz), 7.14-7.28 (3H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1584, 1508, 1456, 1418.

15 Anal. Calcd for C₁₀H₁₀F₄O₂: C, 50.43; H, 4.23

Found: C, 50.44; H, 4.18.

2) (4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メタノール(4. 26 g, 17. 9ミリモル)の酢酸エチル(60 ml)溶液にメタシスルホニルクロリド(2. 25 g, 19. 7ミリモル)およびトリエチルアミン(3. 0 ml, 21. 5ミリモル)を0°Cで加え、30分攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を濃縮し、メシリル体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(3. 76 g, 17. 9ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(40 ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 0. 72 g, 17. 9ミリモル)を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に合成したメシリル体の1, 2-ジメトキシエタン(20 ml)溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を水(200 ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(200 ml × 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン)で精製し、ヘキサンから再結晶させて、3-(4-フルオロフェニル)-2-((4-メチル-3-

((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) -3-オキソプロピオン酸エチル (4. 91 g; 64%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.21 (3H, s), 3.30 (2H, d, J =

7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.54 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.92 (1H, tt,

5 J = 53.0, 2.8 Hz), 7.00-7.20 (5H, m), 7.94-8.04 (2H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1736, 1688, 1599, 1508, 1447, 1412.

mp 52-53°C

Anal. Calcd for C₂₁H₁₉F₅O₄: C, 58.61; H, 4.45

Found: C, 58.61; H, 4.55.

10 3) 塩化亜鉛 (3. 04 g, 22.3ミリモル) のジエチルエーテル (70 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1. 69 g, 44.6ミリモル) を加えて室温で 30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-((4-フルオロフェニル)-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) -3-オキソプロピオン酸エチル (4. 8 g, 11.2ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-((4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (4. 69 g, 97%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.21 (3H, s), 2.80-3.10 (3H, m),

3.89 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.96-5.02 (1H, m), 5.92 (1H, tt, J = 52.2, 2.6

25 Hz), 6.86-7.12 (5H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1717, 1605, 1580, 1510, 1447.

Anal. Calcd for C₂₁H₂₁F₅O₄: C, 58.33; H, 4.90

Found: C, 58.29; H, 4.88.

4) (2RS, 3RS)-3-((4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-((4-

-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(4.5g, 10.4ミリモル)のメタノール(20m1)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(10.4m1, 20.8ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(20
5 0m1×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(3.56g, 85%)を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 2.80-3.02 (3H, m), 5.04 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 2.6 Hz), 6.84-7.12 (5H, m), 7.30-7.40 (2H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1713, 1607, 1510, 1449, 1422.

mp 102-103°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{O}_4$: C, 56.44; H, 4.24

15 Found: C, 56.56; H, 4.20.

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(3.3g, 8.16ミリモル)のテトラヒドロフラン(60m1)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(1.93m1, 8.98ミリモル)と
20 トリエチルアミン(1.71m1, 12.2ミリモル)を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200m1)を加えて酢酸エチル(100m1×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(2.97g, 91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23 (3H, s), 2.12-2.30 (2H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 5.21 (1H, s), 5.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.93 (1H, tt, J = 53.0, 2.6 Hz), 6.80-6.90

(2H, m), 7.04-7.20 (3H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1759, 1609, 1580, 1514, 1422.

mp 112-113°C

Anal. Calcd for $C_{19}H_{16}F_5NO_3$: C, 56.86; H, 4.02; N, 3.49

5 Found: C, 56.87; H, 3.91; N, 3.59.

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.7g, 6.73ミリモル) のエタノール (10m1) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.2m1, 33.6ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100m1) で希釈し、酢酸エチル (100m1 × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノール (2.25g, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24 (3H, s), 2.33 (1H, dd, $J = 14.0, 10.6$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 14.0, 3.2$ Hz), 3.20-3.32 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.93 (1H, tt, $J = 53.0, 3.0$ Hz), 6.92-7.18 (5H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1605, 1582, 1508.

20 mp 112-113°C

Anal. Calcd for $C_{18}H_{16}F_5NO_2$: C, 57.60; H, 4.83; N, 3.73

Found: C, 57.59; H, 4.75; N, 3.73.

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノール (300mg, 0.80ミリモル) のアセトニトリル (20m1) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (150mg, 0.80ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (230mg, 1.20ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (123mg, 0.80ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反

応液を水（100m1）で希釈し、酢酸エチル（100m1×2）で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物（363mg, 83%）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.30 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.60-2.80 (3H, m), 2.95 (1H, dd, J = 15.0, 4.0 Hz), 4.60-4.76 (1H, m), 5.00 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.60-6.24 (4H, m), 6.94-7.20 (8H, m), 7.38-7.48 (2H, m).
 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1640, 1607, 1508, 1447, 1424.

mp 168-169°C

10 Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{NO}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 65.83; H, 5.19; N, 2.56
 Found: C, 65.60; H, 4.89; N, 2.82.

実施例235

N- { (1R S, 2S R) -2- (3-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド
 1) 3- (3-フルオロフェニル) -3-オキソ-2- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸エチル
 3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) トルエン (8. 91g, 42.8ミリモル) の酢酸エチル（100m1）溶液にN-プロモスクシンイミド (8. 35g, 46. 9ミリモル) および2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (3. 35mg, 2. 04ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、ヘキサンで結晶をろ過し、ろ液を濃縮して3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) - α -プロモトルエンを調製した。3- (3-フルオロフェニル) -3-オキソプロパン酸エチル (8. 57g, 40. 8ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (8. 0m1) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1. 63g, 40. 8ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) - α -プロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン (1. 0m1) 溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100m1) の中に注ぎ、酢酸エチル (100m1×2) で抽出した。抽出液を水および飽

和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1-6:1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物（8.86 g, 52%）を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.33 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.02-4.18 (2H, m), 4.54 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.1, 2.7 Hz), 7.02-7.10 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.26-7.32 (2H, m), 7.38-7.48 (1H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.8 Hz).
- IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1694, 1613, 1590, 1487, 1445.

10 mp 52-53°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{F}_5$: C, 57.70; H, 4.12

Found : C, 57.72; H, 4.13.

- 2) (2RS, 3RS)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル
 15 塩化亜鉛 (5.60 g, 41.1ミリモル) のジエチルエーテル (140 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3.11 g, 82.2ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (8.56 g, 20.6ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を0°C
 20 にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4:1）で精製し、目的物 (7.04 g, 82%) を無色油状物として得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.86-3.06 (3H, m), 3.10 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.92 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.06 (1H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.08 (4H, m), 7.10-7.40 (4H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1724, 1715, 1614, 1591, 1489, 1451.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{F}_5$: C, 57.42; H, 4.58

Found : C, 57.36; H, 4.55.

- 3) (2R S, 3R S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸
 (2R S, 3R S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(6. 92 g, 16. 5ミリモル)のメタノール(50 ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(16. 5 ml, 33. 0ミリモル)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200 ml × 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。
 10 残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(4. 28 g, 66%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.80-3.16 (3H, m), 5.14 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.40 (8H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1713, 1615, 1591, 1489, 1451.

15 mp 116-117°C

Anal. Calcd for C₁₈H₁₅O₄F₅: C, 55.39; H, 3.87

Found : C, 55.42; H, 3.86.

- 4) (4R S, 5S R)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
 (2R S, 3R S)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸(4. 15 g, 10. 6ミリモル)のテトラヒドロフラン(80 ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(2. 52 ml, 11. 7ミリモル)とトリエチルアミン(2. 23 ml, 16. 0ミリモル)を加え、3時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200 ml)を加えて酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(3. 46 g, 84%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.20-2.40 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 5.17 (1H, s), 5.80 (1H,

d, J = 7.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.1, 2.7 Hz), 6.89 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.04-7.20 (4H, m), 7.24-7.36 (1H, m), 7.36-7.46 (1H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1767, 1615, 1593, 1489, 1453.

mp 110-111°C

5 Anal. Calcd for C₁₈H₁₄NO₃F₆: C, 55.82; H, 3.64; N, 3.62
Found : C, 55.81; H, 3.62; N, 3.58.

5) (1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール
(4 R S, 5 S R)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.30 g, 8.52ミリモル) のエタノール (12ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.3ml, 4.2ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し、残留物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.85 (2H, brs), 2.38 (1H, dd, J = 13.8, 10.6 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 13.8, 3.4 Hz), 3.24-3.36 (1H, m), 4.69 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.94-7.22 (5H, m), 7.22-7.40 (3H, m).
20 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1613, 1590, 1487, 1449, 1304, 1279.

mp 51-52°C

Anal. Calcd for C₁₇H₁₆NO₂F₆: C, 56.51; H, 4.46; N, 3.88
Found : C, 56.42; H, 4.39; N, 3.72.

6) N-{(1 R S, 2 S R)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド
(1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (448mg, 1.24ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5 H-

ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (234 mg, 1.24ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (357 mg, 1.86ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (190 mg, 1.24ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (444 mg, 67%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.94-2.06 (2H, m), 2.16-2.24 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.79 (1H, dd, J = 14.7, 10.8 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 14.7, 4.2 Hz), 4.60-4.74 (1H, m), 5.07 (1H, d, J = 3.3 Hz), 5.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.94-7.40 (11H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1634, 1615, 1590, 1514, 1489, 1451.

mp 150-155°C

Anal. Calcd for C₂₉H₂₈N₂O₃F₆: C, 65.53; H, 4.93; N, 2.64

Found : C, 65.25; H, 4.95; N, 2.66.

実施例 236

N-{(1R S, 2S R)-2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 4-ベンジルオキシアセトフェノン

4-ヒドロキシアセトフェノン (25 g, 184ミリモル) のアセトン (500 ml) 溶液に炭酸カリウム (50.7 g, 367ミリモル) およびベンジルブロミド (32 g, 187ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水 (500 ml) で希釈し、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (36.8 g, 89%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.56 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.01 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.30-7.44

(5H, m), 7.94 (2H, d, J = 9.0 Hz).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1674, 1601, 1576, 1508, 1454, 1420.

mp 87-88°C

Anal. Calcd for C₁₅H₁₄O₂ C, 79.62; H, 6.24

5 Found : C, 79.68; H, 6.23.

2) 3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル

4-ベンジルオキシアセトフェノン (3.6 g, 15.9ミリモル) の炭酸ジエチル (200 ml) 溶液にエタノール (0.6 ml) を加え、氷冷下水素化ナトリウム (60%油性, 12.7 g, 31.8ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に6規定塩酸を加え反応を止め、水 (500 ml) を加え酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (4.9.3 g, 100%)を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.94 (2H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.14 (2H, s), 6.98-7.06 (2H, m), 7.30-7.48 (5H, m), 7.88-7.96 (2H, m). IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1740, 1678, 1601, 1576, 1510.

mp 53-54°C

Anal. Calcd for C₁₈H₁₈O₄ C, 72.47; H, 6.08

20 Found : C, 72.56; H, 6.10.

3) 3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1,1,2,

2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)トルエン (27.8 g, 13.3ミリモル) の酢酸エチル (250 ml) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (26.1 g, 14.7ミリモル) および2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (4.4 mg, 2.67ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、ヘキサンで結晶をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)- α -ブロモトルエンを調製した。3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル (37.8 g, 12.7ミリモル) の1,2-ジメトキシエ

- タン (250m1) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 5.07g, 127ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- α -ブロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン (50m1) 溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水 (500m1) の中に注ぎ、酢酸エチル (500m1×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (43.4g, 68%)を得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.20-3.42 (2H, m), 4.09 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.12 (2H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.92-7.50 (11H, m), 7.88-8.00 (2H, m).
IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1732, 1680, 1601, 1576, 1510, 1454, 1422.
mp 71-72°C
- 15 Anal. Calcd for C₂₇H₂₄O₅F₄ C, 64.28; H, 4.80
Found : C, 64.47; H, 4.78.
- 4) (2RS, 3RS)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル
- 20 塩化亜鉛 (18.9g, 139ミリモル) のジエチルエーテル (500m1) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (10.5g, 278ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (35.0g, 69.4ミリモル) のジエチルエーテル (200m1) 溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水 (500m1) を加え、酢酸エチル (500m1×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (30.3g, 86%) を

得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.77 (1H, d, J = 2.8 Hz), 2.90-3.08 (3H, m), 3.87 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.92-5.00 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.92-7.08 (5H, m), 7.20-7.50 (8H, m).

5 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1725, 1611, 1586, 1512, 1487, 1454.

mp 67-68°C

Anal. Calcd for C₂₇H₂₆O₅F₄ C, 64.03; H, 5.17

Found : C, 64.02; H, 5.15.

5) (2 R S, 3 R S)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸
10 (2 R S, 3 R S)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (25.0 g, 49.4 ミリモル) のメタノール (200 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (49.0 ml, 98.0 ミリモル) を加えて室温で終夜
15 搅拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、目的物 (21 g, 89%) を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.90-3.08 (3H, m), 5.02 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.05 (2H, s), 5.86 (1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 6.90-7.48 (13H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1709, 1611, 1586, 1512, 1489, 1454.

mp 76-77°C

Anal. Calcd for C₂₅H₂₂O₅F₄ C, 62.76; H, 4.63

25 Found : C, 62.98; H, 4.57.

6) (4 R S, 5 S R)-5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オ

(2 R S, 3 R S)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-

- 2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (2.1. 0 g, 43.9ミリモル) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (10.4 ml, 48.3ミリモル) とトリエチルアミン (9.2 ml, 65.9ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷後、5水 (400 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (1.6. 4 g, 79%)を得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22-2.40 (2H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.25 (1H, s), 5.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.80-7.50 (13H, m).
- IR ν $\text{max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1759, 1613, 1588, 1514, 1489, 1454.
- mp 115-116°C
- 15 Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{F}_4$: C, 63.16; H, 4.45; N, 2.95
Found : C, 62.89; H, 4.48; N, 2.75.
- 7) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール
- 20 (4R S, 5S R)-5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.50 g, 5.26ミリモル) のエタノール (30 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml, 16ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去して目的物 (2.4 g, 100%)を得た。
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69 (2H, brs), 2.40 (1H, dd, J = 13.8, 10.2 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 13.8, 3.0 Hz), 3.22-3.30 (1H, m), 4.59 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.08 (2H, s), 5.89 (1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 6.96-7.10 (5H, m), 7.26-7.50 (8H,

m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1611, 1586, 1510, 1487, 1454.

Anal. Calcd for C₂₄H₂₃NO₃F₄: C, 64.14; H, 5.16; N, 3.12

Found : C, 63.87; H, 5.20; N, 2.96.

5 8) N- { (1 R S, 2 S R) -2- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール (6 10 1.7 mg, 1.37 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (258 mg, 1.37 ミリモル) および 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (394 mg, 2.06 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (210 mg, 1.37 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を 15 水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (474 mg, 56%) を得た。

1H-NMR (CDCl₃) δ : 1.94-2.04 (2H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J = 14.7, 10.5 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.7, 4.2 Hz), 3.40 (1H, brs), 4.64-4.76 (1H, m), 4.97 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.07 (2H, s), 5.72 (1H, d, J = 9.9 Hz), 5.70-6.08 (2H, m), 6.19 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.92-7.18 (8H, m), 7.26-7.48 (8H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1644, 1613, 1586, 1510, 1454.

25 mp 115-116°C

Anal. Calcd for C₃₆H₃₃NO₄F₄ · 0.1H₂O: C, 69.58; H, 5.38; N, 2.25

Found : C, 69.45; H, 5.40; N, 2.27.

実施例 237

N- { (1 R S, 2 S R) -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1,

1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H
-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル
3-クロロアセトフェノン(23.9g, 154ミリモル)の炭酸ジエチル(1
50ml)溶液にエタノール(0.3ml)を加え、氷冷下水素化ナトリウム(6
0%油性, 12.4g, 309ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液
に6規定塩酸を加え反応を止め、水(500ml)を加え酢酸エチル(500ml
×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネ
シウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ
ン:酢酸エチル=50:1-5:1)で精製し、目的物(24.8g, 71%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.20-1.40 (3H, m), 3.97 (2H×3/4, s), 4.16-4.32 (2H, m), 5.65
(1H×1/4, s), 7.30-7.50 (1H, m), 7.54-7.68 (1H, m), 7.76-7.84 (1H, m),
7.90-7.96 (1H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1740, 1694, 1651, 1628, 1568, 1474.

Anal. Calcd for C₁₁H₁₁O₃Cl: C, 58.29; H, 4.89

Found : C, 58.54; H, 4.84.

2) 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフ
ルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸エチル
3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン(10.2g, 49.
0ミリモル)の酢酸エチル(80ml)溶液にN-プロモスクシンイミド(9.6
g, 53.9ミリモル)および2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(16
1mg, 0.98ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、ヘキ
サンで結晶をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキ
シ)-α-プロモトルエンを調製した。3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパ
ン酸エチル(10.0g, 44.1ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(10
0ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 1.76g, 44.1ミリモル)
を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1,
2, 2-テトラフルオロエトキシ)-α-プロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン

(50m1) 溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水(300m1)の中に注ぎ、酢酸エチル(300m1×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し、目的物(7.5g, 39%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.33 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.02-4.20 (2H, m), 4.54 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 7.00-7.20 (2H, m), 7.20-7.46 (2H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.78-7.84 (1H, m), 7.90-7.98 (1H, m).

10 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1694, 1613, 1588, 1572.

3) (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル
塩化亜鉛(4.66g, 34.2ミリモル)のジエチルエーテル(100m1)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(2.59g, 68.4ミリモル)を加えて室温で
15 30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-
2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(7.40g, 17.1ミリモル)のジエチルエーテル(30m1)溶液を0°C
にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水(100m1)を加え、酢酸エチル(100m1×2)で抽出した。抽出液を水および
20 飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:1)で精製し、
目的物(6.6g, 89%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.90-3.08 (3H, m), 3.10-3.16 (1H, m), 3.91 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz),
25 6.92-7.08 (3H, m), 7.20-7.32 (4H, m), 7.42 (1H, s).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1725, 1613, 1588, 1487, 1449.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₉O₄ClF₄: C, 55.25; H, 4.40

Found: C, 58.33; H, 4.43.

4) (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-

(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸

(2R S, 3R S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸エチル (6. 08 g, 14. 0ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (14 ml, 28ミリモル) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (4. 6 g, 81%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.80-3.12 (3H, m), 5.11 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.18-7.32 (4H, m), 7.42 (1H, s).
IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1713, 1613, 1588, 1489, 1451.
mp 94-95°C

Anal. Calcd for C₁₈H₁₅O₄F₄: C, 53.15; H, 3.72

Found : C, 53.03; H, 3.69.

15 5) (4R S, 5S R)-5-(3-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
(2R S, 3R S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸 (4. 50 g, 11. 1ミリモル) のテトラヒドロフラン (90 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2. 62 ml, 12. 2ミリモル) とトリエチルアミン (2. 32 ml, 16. 6ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) および中性アルミニカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (4. 70 g, 100%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.20-2.42 (2H, m), 4.20-4.34 (1H, m), 5.06 (1H, s), 5.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 2.6 Hz), 6.89 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06-7.18 (1H, m), 7.20-7.44 (5H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1767, 1613, 1588, 1489, 1435.

mp 102-103°C

Anal. Calcd for C₁₈H₁₄NO₃ClF₄: C, 53.55; H, 3.49; N, 3.47

Found : C, 53.57; H, 3.55; N, 3.38.

5 6) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[3-(1,
1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール
(4R S, 5S R)-5-(3-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テ
トラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(3.70 g,
9.16ミリモル)のエタノール(30 ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶
10 液(5.7 ml, 46ミリモル)を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、
水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を
飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去し、目的物(3.
0 g, 87%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.38 (1H, dd, J = 14.0, 10.2 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 14.0,
15 3.0 Hz), 3.24-3.36 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0,
3.0 Hz), 6.94-7.18 (3H, m), 7.22-7.43 (5H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1613, 1586, 1487, 1449, 1431.

7) N-{(1R S, 2S R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-
20 ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド
(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1,
2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール(448 mg,
1.24ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-
ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(234 mg, 1.24ミリモル)お
25 よび1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(35
7 mg, 1.86ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(1
90 mg, 1.24ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100
ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、
1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネ

シウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (4.44 mg, 67%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.92-2.04 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.87 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.60-4.70 (1H, m), 5.00-5.06 (1H, m), 5.70-6.08 (2H, m), 5.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.22 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.92-7.18 (6H, m), 7.22-7.36 (4H, m), 7.47 (1H, s).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1634, 1588, 1514, 1451, 1302.

mp 160-161°C

10 Anal. Calcd for C₂₉H₂₆NO₃ClF₄: C, 63.56; H, 4.78; N, 2.56

Found : C, 63.40; H, 4.65; N, 2.42.

実施例 238

(1 R S, 2 S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ピリジン-2-イル] メチル} エチルカルバ
15 ミン酸 tert-ブチル
1) [6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ピリジン-2-イル] メタノール
6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ピリジン-2-カルボン酸エチル
20 (5. 65 g, 21. 2ミリモル) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に R e d-A 1 (登録商標) (6. 11 g, 21. 2ミリモル) を加えた。反応液を室温で30分攪拌後、アセトン (2 ml) を加えた。反応液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し目的物 (4. 2 g, 88%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.02 (1H, brs), 4.74 (2H, s), 6.17 (1H, tt, J = 53.0, 3.8 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.79 (1H, t, J = 7.8 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1607, 1580, 1443, 1352.

- 2) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-{[6-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}プロパン酸エチル
 [6-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メタノール(4.14g, 18.39ミリモル)の酢酸エチル(50ml)溶液に塩化メタ
 5 ンスルホニル(2.32g, 20.23ミリモル)およびトリエチルアミン(3.08ml, 22.07ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、
 ろ液を減圧留去しメシリル体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロ
 パン酸エチル(3.87g, 18.4ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン(4
 0ml)溶液に水素化ナトリウム(740mg, 60%油性, 18.4ミリモル)
 10 を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に先に調製したメシリル体の1,2-ジメト
 キシエタン(10ml)溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を
 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を
 水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残
 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:
 15 1)で精製し目的物(1.46g, 19%)を得た。
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.47 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.13 (2H,
 q, J = 7.0 Hz), 5.08 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.12 (1H, tt, J = 53.0, 3.6 Hz),
 6.83 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.06-7.22 (3H, m), 7.60-7.72 (1H, m), 8.02-8.18
 (2H, m).
 20 IR ν _{max}^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1688, 1601, 1578, 1508, 1456, 1441.
 3) (2R,S,3R,S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-{[6
 - (1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}プロパ
 ン酸エチル
 塩化亜鉛(915mg, 6.71ミリモル)のジエチルエーテル(20ml)溶
 25 液に水素化ホウ素ナトリウム(508mg, 13.4ミリモル)を加えて室温で3
 0分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-
 2-{[6-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチ
 ル}プロパン酸エチル(1.40g, 3.35ミリモル)のジエチルエーテル(1
 0ml)溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応

を止め、更に水（50m1）を加え、酢酸エチル（50m1×2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4:1-1:1）で精製し、目的物（1.28g, 91%）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.92-3.10 (1H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 3.43 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.92-4.06 (2H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 6.26 (1H, tt, J = 53.1, 3.9 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96-7.06 (3H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.64 (1H, t, J = 8.1 Hz).

IR ν $\text{max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1728, 1605, 1576, 1512, 1456, 1443.

10 Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{F}_5$: C, 54.42; H, 4.33; N, 3.34

Found : C, 54.55; H, 4.16; N, 3.22.

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-{[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}プロパン酸

15 (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-{[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}プロパン酸エチル(1.28g, 3.05ミリモル)のメタノール(6m1)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(3.05m1, 6.1ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水を加え、酢酸エチル(50m1×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去し目的物(1.20g, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82-3.10 (1H, m), 3.18-3.32 (2H, m), 5.24 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.14 (1H, tt, J = 53.4, 3.6 Hz), 6.84-7.08 (4H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.62-7.70 (1H, m).

25 IR ν $\text{max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1713, 1605, 1578, 1512, 1456, 1443.

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-{[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル}-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-{[6-

(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ピリジン-2-イル] メチル} プロパン酸 (1. 20 g, 3. 07 ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (730 μ l, 3. 37 ミリモル) とトリエチルアミン (706 μ l, 5. 06 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を放冷 5 後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 - 1 : 1) で精製し、目的物 (808 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (1H, dd, J = 15.8, 4.0 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 15.8, 10.2 Hz), 4.52-4.66 (1H, m), 5.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.03 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 6.80 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00-7.16 (2H, m), 7.24-7.40 (2H, m), 7.63 (1H, t, J = 8.0 Hz).

IR ν $\max^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1761, 1607, 1576, 1514, 1456, 1441.

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-{[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ピリジン-2-イル] メチル}-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル
(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-{[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ピリジン-2-イル] メチル}-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (808 mg, 2.08 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 20 二炭酸ジ-tert-ブチル (545 mg, 2.50 ミリモル) および 4-N, N-ジメチルアミノピリジン (25.6 mg, 0.21 ミリモル) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml \times 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、目的物 (850 g, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s), 2.70 (1H, dd, J = 14.8, 10.0 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 14.8, 3.4 Hz), 5.30-5.42 (1H, m), 5.70 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.20 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.22 (1H, tdd, J = 53.4, 4.4, 3.0 Hz), 6.68-6.88 (3H, m), 6.98-7.10 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1821, 1725, 1607, 1578, 1514, 1456, 1443, 1370.

Anal. Calcd for C₂₂H₂₁F₉N₂O₅: C, 54.10; H, 4.33; N, 5.74

Found : C, 54.06; H, 4.23; N, 5.52.

7) (1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- { [6-
5 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ピリジン-2-イル] メチル} エチル
カルバミン酸 t e r t -ブチル

(4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-4- { [6- (1,
1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ピリジン-2-イル] メチル} -1, 3-オキ
サゾリジン-3-カルボン酸 t e r t -ブチル (840 mg, 1.72 ミリモル) の
10 メタノール (4 ml) に 0.5 規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (4.12
ml, 2.06 ミリモル) を加え室温で 15 分攪拌した。反応液に水 (50 ml)
を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、
乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサン
15 から再結晶させて目的物 (390 mg, 49%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37 (9H, s), 2.90-3.02 (2H, m), 3.85 (1H, brs), 4.16-4.30
(1H, m), 4.89 (1H, brs), 5.26 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.19 (1H, tt, J = 53.0,
3.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.00-7.14 (3H, m), 7.34-7.44 (2H, m),
7.71 (1H, t, J = 8.0 Hz).

20 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1694, 1605, 1578, 1510, 1456, 1441.

mp 109-110°C

Anal. Calcd for C₂₁H₂₃F₉N₂O₄ · 0.1H₂O: C, 54.34; H, 5.03; N, 6.03

Found : C, 54.12; H, 4.93; N, 5.87.

実施例 2 3 9

25 N- { (1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- { [6-
- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ピリジン-2-イル] メチル} エチル}
-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド
(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- { [6-
(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ピリジン-2-イル] メチル} エチル

カルバミン酸tert-ブチル(300mg, 0.65ミリモル)にトリフルオロ酢酸(3ml)を0°Cにて加え、0°Cで10分攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物のアセトニトリル(25ml)溶液に6,7ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(1.22mg, 0.65ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(1.87mg, 0.97ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(9.9mg, 0.65ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(1.96mg, 57%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.92-2.06 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 3.06 (1H, dd, J = 15.0, 6.9 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 15.0, 5.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.70-4.82 (1H, m), 5.00 (1H, t, J = 4.8 Hz), 5.88-6.26 (3H, m), 6.44 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.00-7.12 (4H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.72 (1H, t, J = 7.5 Hz).

IR ν _{max}^{KBr}cm⁻¹: 1645, 1605, 1576, 1508, 1456, 1441.

mp 134-135°C

Anal. Calcd for C₂₈H₂₅N₂O₃F₅·0.1H₂O: C, 62.94; H, 4.75; N, 5.24

Found: C, 62.84; H, 4.77; N, 5.16.

実施例240

N-{(1RS, 2SR)-2-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a] [7]アンヌレン-1-カルボキサミド
1) 3-ベンジルオキシアセトフェノン

3-ヒドロキシアセトフェノン(1.01g, 7.44ミリモル)のアセトン(1L)溶液に炭酸カリウム(1.54g, 1.12モル)およびベンジルプロミド(1.30

g, 759ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水(500ml)で希釈し、酢酸エチル(500ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-4:1)で精製し、目的物(128g, 76%)を得た。

5 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.58(3H, s), 5.11(2H, s), 7.14-7.20(1H, m), 7.30-7.48(6H,

m), 7.54-7.60(2H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1684, 1593, 1582, 1497, 1483, 1439.

Anal. Calcd for C₁₅H₁₄O₂: C, 79.62; H, 6.24

10 Found : C, 79.44; H, 6.22.

2) 3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル
3-ベンジルオキシアセトフェノン(90g, 400ミリモル)の炭酸ジエチル
(500ml)溶液にエタノール(1.5ml)を加え、氷冷下水素化ナトリウム
(60%油性, 31.8g, 800ミリモル)を加え、室温で4時間攪拌した。反
応液に6規定塩酸を加え反応を止め、水(500ml)を加え酢酸エチル(500
ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸
マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘ
キサン:酢酸エチル=50:1-10:1)で精製し、目的物(107g, 90%)を得た。

20 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.20-1.38(3H, m), 3.96(2H×6/7, s), 4.18-4.32(2H, m), 5.09
(2H×1/7, s), 5.11(2H×6/7, s), 5.65(1H×1/7, s), 7.02-7.60(9H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1740, 1688, 1582, 1485, 1441.

Anal. Calcd for C₁₅H₁₄O₂: C, 72.47; H, 6.08

Found : C, 72.77; H, 6.01.

25 3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1,1,2,
2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル
[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メタノール(7.
91g, 35.3ミリモル)の酢酸エチル(100ml)溶液に塩化メタンスルホ
ニル(3.00ml, 38.8ミリモル)およびトリエチルアミン(5.91ml,

42. 4ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソブロパン酸エチル(10g, 33.5ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(80m1)溶液に水素化ナトリウム(1.34g, 60%油性, 33.5ミリモル)を
5 加え、室温で3時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の1, 2-ジメトキシエタン(10m1)溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(300m1×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)
10 で精製し目的物(19.0g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.32 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.09 (2H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 7.00-7.60 (13H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル
15 塩化亜鉛(9.14g, 67.0ミリモル)のジエチルエーテル(100m1)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(5.07g, 13.4ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロ
20 パン酸エチル(19.0g, 33.5ミリモル)のジエチルエーテル(200m1)溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水(500m1)を加え、酢酸エチル(500m1×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-酢酸エチル)で精製し、目的物(10.7g, 粗製)を得た。

5) (2RS, 3RS)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸(2RS, 3RS)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-

2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(10.7g, 21.2ミリモル, 粗製)のメタノール(50m1)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(21m1, 42ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(50m1×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄し、目的物(7.90g, 3工程にて49%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.80-3.08 (3H, m), 5.06 (2H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 5.86 (1H, tt, J = 53.2, 2.8 Hz), 6.86-7.10 (6H, m), 7.10-7.50 (7H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1713, 1588, 1489, 1451.

mp 103-104°C

Anal. Calcd for C₂₅H₂₂O₅F₄: C, 62.76; H, 4.63

Found : C, 63.01; H, 4.58.

6) (4RS, 5SR)-5-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オニン
(2RS, 3RS)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸(7.8g, 16.3ミリモル)のテトラヒドロフラン(100m1)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(3.86m1, 17.9ミリモル)とトリエチルアミン(3.42m1, 24.5ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(100m1)を加えて酢酸エチル(100m1×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(6.72g, 87%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.10-2.38 (2H, m), 4.10-4.28 (1H, m), 5.05 (1H, brs), 5.10 (2H, s), 5.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.2, 2.8 Hz), 6.80-7.38 (6H, m), 7.20-7.50 (7H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1759, 1613, 1588, 1489, 1451.

mp 97-99°C

Anal. Calcd for $C_{25}H_{21}NO_4F_4$: C, 63.16; H, 4.45; N, 2.95

Found : C, 62.91; H, 4.30; N, 2.85.

- 7) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-
 5 3-(3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-ブ
 ロパノール
 (4R S, 5S R)-5-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1,
 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(6.
 5 g, 13.7ミリモル)のエタノール(70m1)溶液に8規定水酸化ナトリウ
 10 ム水溶液(5.13m1, 41ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を
 濃縮後、水(100m1)で希釈し、酢酸エチル(100m1×2)で抽出した。
 抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去し、目的
 物(6.26g, 100%)を得た。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 2.36 (1H, dd, J = 14.0, 10.4 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 14.0,
 15 3.0 Hz), 3.20-3.32 (1H, m), 4.63 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.10 (2H, s), 5.89
 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.12 (6H, m), 7.24-7.48 (7H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1740, 1609, 1586, 1487, 1449.

Anal. Calcd for $C_{24}H_{23}NO_3F_4$: C, 64.14; H, 5.16; N, 3.12

Found : C, 63.87; H, 5.26; N, 2.93.

- 20 8) N-{(1R S, 2S R)-2-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒド
 ロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}
 -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド
 (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(3
 -((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-ブロパノー
 25 ル(405mg, 0.90ミリモル)のアセトニトリル(30m1)溶液に6, 7
 -ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(170mg, 0.
 90ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミ
 ド・塩酸塩(259mg, 1.35ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリア
 ゾール水和物(138mg, 0.90ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反

応液を水(100m1)で希釈し、酢酸エチル(100m1×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(407mg, 73%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.92-2.02 (2H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.74 (1H, dd, J = 14.4, 10.5 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 14.4, 3.9 Hz), 3.49 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.64-4.76 (1H, m), 5.00-5.10 (3H, m), 5.76 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.68-6.08 (2H, m), 6.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.90-7.18 (9H, m), 7.24-7.44 (7H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1640, 1611, 1588, 1510, 1489, 1449.

mp 128-129°C.

Anal. Calcd for C₃₆H₃₃NO₄F₄: C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26

Found: C, 69.62; H, 5.34; N, 2.03.

15 実施例241

N-{(1R,S,2S,R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 4-{(1R,S,2S,R)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-[3-(1,1,2,

20 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル}フェノール

(1R,S,2S,R)-2-アミノ-1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール(2.60g, 5.79ミリモル)のエタノール(20m1)溶液に10%パラジウム/炭素(50%含水, 260mg)を加え、水素気流下、終夜攪拌した。反応液から

25 セライトを用いて触媒を除き、ろ液を濃縮した。残留物を中性アルミナカラムクロマトグラフィー(エタノール)で精製し、目的物(0.80g, 39%)をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.45 (1H, dd, J = 13.6, 10.0 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 13.6, 2.6 Hz), 3.16-3.28 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.2,

3.0 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.00-7.34 (6H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1613, 1588, 1514, 1489, 1449.

Anal. Calcd for C₁₇H₁₇NO₃F₄·0.5H₂O: C, 55.44; H, 4.92; N, 3.80

Found : C, 55.41; H, 4.83; N, 3.61.

5 2) N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -

1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7

-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

4- ((1RS, 2SR) -2-アミノ-1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2
-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノール (125mg, 0.

10 35ミリモル) のアセトニトリル (30ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベン

ゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (66mg, 0.35ミリモル) および1

-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (100mg,

0.52ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (53mg,

0.35ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希

釀し、酢酸エチル (100ml×2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹

水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残

留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で

精製し、クロロホルム-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (162mg, 88%)

を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.80

(1H, dd, J = 14.4, 10.0 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 3.24 (1H, brs),

4.64-4.82 (1H, m), 4.88 (1H, brs), 5.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.60-6.20 (3H,

m), 6.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.86-7.18 (5H, m), 7.22-7.40 (3H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1732, 1615, 1588; 1516, 1451.

25 mp 167-168°C

Anal. Calcd for C₂₉H₁₇NO₄F₄·0.2H₂O: C, 65.34; H, 5.18; N, 2.63

Found : C, 65.11; H, 4.99; N, 2.42.

実施例 2 4 2

N- { (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2- (4-メトキシフェニル) -1- [3-

(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド
 N- { (1R S, 2S R) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -1-
 [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-
 5 ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド (400mg,
 0.755ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に炭酸カリウム (313mg, 2.27ミリモル) およびヨウ化メチル (2ml) を加え、
 室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100m
 10 l × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグ
 ネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ
 サン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、
 目的物 (80mg, 19%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.06 (2H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 2.58-2.72 (2H, m), 2.78
 (1H, dd, J = 14.2, 10.2 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.38 (1H, brs),
 15. 3.82 (3H, s), 4.60-4.78 (1H, m), 4.94-5.00 (1H, m), 5.73 (1H, d, J = 8.4
 Hz), 5.60-6.24 (3H, m), 6.84-7.20 (8H, m), 7.20-7.46 (3H, m).
 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1645, 1613, 1512, 1449.

mp 151-152°C

Anal. Calcd for C₃₀H₂₉N₂O₄F₄ · 0.1H₂O: C, 66.07; H, 5.39; N, 2.57
 20 Found : C, 65.92; H, 5.23; N, 2.51.

実施例243

N- { (1R S, 2S R) -2-ヒドロキシ-2- (4-イソプロポキシフェニル) -1-
 [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-
 ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド
 25 N- { (1R S, 2S R) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -1-
 [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-
 ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド (400mg,
 0.755ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に炭酸カリウム (313mg, 2.27ミリモル) および2-ヨードプロパン (226μl,

2. 27ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-
5 ヘキサンから再結晶させて、目的物(287mg, 66%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.33 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J = 14.6, 10.2 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.33 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.48-4.62 (1H, m), 4.62-4.80 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m), 5.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.60-6.24 (3H, m), 6.84-7.20 (8H, m), 7.20-7.40
10 (3H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1641, 1613, 1588, 1508, 1451.

mp 134-135°C

Anal. Calcd for C₃₂H₃₃NO₄F₄·0.2H₂O: C, 66.82; H, 5.85; N, 2.44

Found : C, 66.72; H, 5.85; N, 2.52.

15 実施例244

N-[(1R,S, 2S,R)-2-(4-ブトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド
N-[(1R,S, 2S,R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド(400mg,
0.755ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液に炭酸カリウム(313mg, 2.27ミリモル)および1-ヨードブタン(417mg,
2.27ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(298mg, 67%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.40-1.60 (2H, m), 1.68-1.88 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.77 (1H, dd,

$J = 14.6, 10.6$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 14.6, 4.0$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.96 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.62–4.78 (1H, m), 4.96 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 5.72 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.60–6.22 (3H, m), 6.86–7.20 (7H, m), 7.22–7.40 (4H, m).

5 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1644, 1613, 1586, 1512, 1449.

mp 126–127°C

Anal. Calcd for C₃₃H₃₅NO₄F₄: C, 67.68; H, 6.02; N, 2.39

Found : C, 67.64; H, 6.04; N, 2.23.

実施例245

10 N-{(1R S, 2S R)-2-[4-[(4-フルオロベンジル)オキシ]フェニル}-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

N-{(1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-

15 [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド (4.00 mg, 0.755 ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 ml) 溶液に炭酸カリウム (3.13 mg, 2.27 ミリモル) および臭化4-フルオロベンジル (4.28 mg, 2.27 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (1.00 ml) で希釈し、酢酸エチル (1.00 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (3.81 mg, 79%) を得た。

20 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.90–2.08 (2H, m), 2.10–2.26 (2H, m), 2.60–2.76 (2H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 14.6, 10.2$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 14.6, 4.0$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 4.80–4.98 (1H, m), 4.97 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 5.02 (2H, s), 5.74 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.60–6.24 (3H, m), 6.90–7.20 (10H, m), 7.24–7.48 (8H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1644, 1611, 1586, 1512, 1449.

mp 144–145°C

Anal. Calcd for $C_{36}H_{32}NO_4F_5$: C, 67.81; H, 5.06; N, 2.20

Found : C, 67.69; H, 4.95; N, 1.98.

実施例 246

N- { (1R S, 2S R) -2- [4- (シクロヘキシルメトキシ) フェニル] -2-
 5 ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチ
 ル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド
 N- { (1R S, 2S R) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -1-
 [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-
 ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド (400mg,
 10 0.755ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に炭酸カ
 リウム (313mg, 2.27ミリモル) および (プロモメチル) シクロヘキサン
 (401mg, 2.27ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (1
 00ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml×2) で抽出した。抽出液を水、飽
 和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を
 15 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、
 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (129mg, 27%)を得た。
 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.90-1.45 (6H, m), 1.66-2.10 (7H, m), 2.12-2.28 (2H, m),
 2.60-2.72 (2H, m), 2.79 (1H, dd, J = 14.8, 10.6 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.8,
 4.0 Hz), 3.38 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.77 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.64-4.80 (1H,
 20 m), 4.90-5.02 (1H, m), 5.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.62-6.24 (3H, m), 6.88-7.20
 (7H, m), 7.20-7.42 (4H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1644, 1613, 1586, 1512, 1451.

mp 141-142°C

Anal. Calcd for $C_{36}H_{39}NO_4F_4$: C, 69.11; H, 6.28; N, 2.24

25 Found : C, 69.05; H, 6.47; N, 2.14.

実施例 247

N- { (1R S, 2S R) -2-ヒドロキシ-2- [4- (3-フェノキシプロポキシ)
 フェニル] -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチ
 ル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

N- { (1 R S, 2 S R) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド (400 mg, 0.755 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に炭酸カリウム (313 mg, 2.27 ミリモル) および 3-フェノキシ-1-プロモプロパン (487 mg, 2.27 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、
 10 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (245 mg, 50%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.92-2.02 (2H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 2.76 (1H, dd, J = 14.4, 10.2 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.4, 3.9 Hz), 3.39 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.14-4.22 (4H, m), 4.64-4.76 (1H, m), 4.96-5.00 (1H, m), 5.68-6.10 (3H, m), 6.19 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.88-7.00
 15 (6H, m), 7.00-7.16 (5H, m), 7.24-7.40 (5H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1644, 1613, 1601, 1588, 1512, 1499.

mp 142-143°C

Anal. Calcd for C₃₈H₃₇NO₅F₄: C, 68.77; H, 5.62; N, 2.11

Found : C, 68.67; H, 5.38; N, 1.92.

20 実施例 248

4- [(4- { (1 R S, 2 S R) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル] フェノキシ) メチル] 安息香酸メチル

25 N- { (1 R S, 2 S R) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド (600 mg, 1.13 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に炭酸カリウム (470 mg, 3.40 ミリモル) および 4- (プロモメチル) 安息香酸メチ

ル (780 mg, 3.40 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 - 2 : 1) 5 で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (361 mg, 47%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J = 14.2, 10.4 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.39 (1H, s), 3.92 (3H, s), 4.60-4.80 (1H, m), 4.98 (1H, s), 5.13 (2H, s), 5.72 (1H, d, 10 J = 8.8 Hz), 5.60-6.24 (3H, m), 6.90-7.18 (8H, m), 7.20-7.36 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.0 Hz).
IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1719, 1640, 1613, 1586, 1510, 1437.

mp 169-170°C

Anal. Calcd for C₃₈H₃₅F₄NO₆: C, 67.35; H, 5.21; N, 2.07
15 Found : C, 67.19; H, 4.94; N, 1.83.

実施例 24.9

(4-{(1R,S, 2S,R)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル
20 N-{(1R,S, 2S,R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド (600 mg, 1.13 ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に炭酸カリウム (470 mg, 3.40 ミリモル) およびプロモ酢酸エチル (570 mg, 3.40 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (167 mg, 24%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.77 (1H, dd, J = 14.1, 10.8 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.1, 3.9 Hz), 3.48 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.63 (2H, s), 4.60-4.76 (1H, m), 4.96-5.06 (1H, m), 5.70-6.10 (3H, m), 6.21 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.88-7.20 (8H, m), 7.26-7.38 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.7 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1755, 1645, 1613, 1588, 1512, 1449.

mp 125-126°C

Anal. Calcd for C₃₃H₃₃F₄NO₆: C, 64.38; H, 5.40; N, 2.28

10 Found : C, 64.15; H, 5.36; N, 2.02.

実施例 250

4-[(4-{(1R S, 2S R)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a] [7] アンヌレン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノキシ) メチル] 安息香

15 酸

4-[(4-{(1R S, 2S R)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a] [7] アンヌレン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1,

1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノキシ) メチル] 安息香酸メチル (260 mg, 0.384 ミリモル) のメタノール (10 ml) 溶

20 液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.38 ml, 0.76 ミリモル) を加え、60°Cで終夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (209 mg, 82%)を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.06 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.77 (1H, dd, J = 14.6, 10.6 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 4.62-4.80 (1H, m), 4.99 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.15 (2H, s), 5.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.58-6.24 (3H, m), 6.90-7.20 (8H, m), 7.20-7.40 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.12 (2H, d, J = 8.2 Hz).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1696, 1640, 1613, 1586, 1510, 1489, 1449.

mp 190–191°C

Anal. Calcd for C₃₇H₃₃F₄NO₆: C, 66.96; H, 5.01; N, 2.11

Found : C, 66.86; H, 4.88; N, 2.01.

5 実施例 25 1

- (4-{(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アシヌレン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノキシ) 酢酸
- (4-{(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]
- 10 アンヌレン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノキシ) 酢酸エチル (1 0.0 mg, 0. 163 ミリモル) のメタノール (20 ml) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0. 16 ml, 0. 32 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。
- 15 抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 - 酢酸エチル-メタノール = 10 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (8.7 mg, 9.1%)を得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.86–2.04 (2H, m), 2.10–2.24 (2H, m), 2.58–2.70 (2H, m), 2.75 (1H, dd, J = 14.6, 10.6 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 14.6, 3.6 Hz), 4.50–4.96 (5H, m), 4.96 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.58–6.20 (4H, m), 6.82–7.20 (8H, m), 7.20–7.40 (3H, m).
- IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1744, 1640, 1613, 1588, 1512.
- mp 119–120°C
- 25 Anal. Calcd for C₃₁H₂₉NO₆F₄·0.2H₂O: C, 62.99; H, 5.01; N, 2.37
- Found : C, 62.82; H, 5.13; N, 2.32.

実施例 25 2

N-{(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル}-6, 7-ジヒド

ロ-5 H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

1) 3-{(1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2,

2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノール

(1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-[3-(ベンジルオキシ) フェニル]-3-[3-

5 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール (5.

50 g, 12.23ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液に 10% パラジウム/炭素 (50% 含水, 500 mg) を加え、水素気流下、終夜攪拌した。反応液からセライトを用いて触媒を除き、ろ液を濃縮し、目的物 (4.04 g, 92%, 粗製)を得た。データ取得のため、一部をアルミナカラムクロマトグラフィー (エタノール) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶した。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.47 (1H, t, J = 12.6 Hz), 2.99 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.22 (2H, s), 3.33 (2H, brs), 4.56 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.88 (1H, t, J = 53.1 Hz), 6.70-7.40 (8H, m).IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1586, 1487, 1456.

15 mp 130-131°C

Anal. Calcd for C₁₇H₁₇F₄N₃O₃: C, 56.83; H, 4.77; N, 3.90

Found: C, 56.73; H, 4.59; N, 3.79.

2) N-{(1 R S, 2 S R)-2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル}-6, 7

20 -ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

3-{(1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル} フェノール (2.89 g, 8.

04ミリモル) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (1.51 g, 8.04ミリモル) および

25 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (2.31 g, 12.06ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリシアゾール水和物 (1.

23 g, 8.04ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去

した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、目的物(2.75g, 65%)をアモルファスとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.88-2.00 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.54-2.64 (2H, m), 2.74 (1H, dd, J = 14.4, 10.5 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 14.4, 7.5 Hz), 4.07 (1H, brs), 5 4.64-4.78 (1H, m), 4.86-4.92 (1H, m), 5.66-6.04 (4H, m), 6.72-6.80 (1H, m), 6.84-7.28 (9H, m), 7.58 (1H, brs).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1636, 1588, 1520, 1489, 1453.

Anal. Calcd for C₂₉H₂₇NO₄F₄·0.2H₂O: C, 65.34; H, 5.18; N, 2.63

Found : C, 65.27; H, 5.34; N, 2.45.

10 実施例 253

N-{(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

N-{(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド(400mg, 0.755ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液に炭酸カリウム(313mg, 2.27ミリモル)およびヨウ化メチル(2ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml × 2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(115mg, 28%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.90-2.06 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.79 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.47 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.81 (3H, s), 4.64-4.80 (1H, m), 5.00-5.06 (1H, m), 5.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.60-6.26 (3H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 6.90-7.20 (7H, m), 7.20-7.38 (3H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1640, 1611, 1588, 1514, 1489, 1453, 1439.

mp 155-156°C

Anal. Calcd for $C_{30}H_{29}F_4NO_4$: C, 66.29; H, 5.38; N, 2.58

Found : C, 66.06; H, 5.08; N, 2.36.

実施例 254

5 (1R S, 2R S)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸
tert-ブチル

1) 2-メチル-5-フェノキシピリジン

6-メチルピリジン-3-オール (25. 2 g, 231 ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に tert-ブトキシカリウム (25. 9 g, 231 ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧留去後、N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) で希釈し、銅粉末 (3. 7 g, 58 ミリモル) およびプロモベンゼン (36. 3 g, 231 ミリモル) を加え、120°Cで終夜攪拌した。反応液にメタノールを加え、不溶物をセライトろ過し、ろ液を水 (500 ml) で希釈し、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、目的物 (31 g, 72%)を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.55 (3H, s), 6.94-7.04 (2H, m), 7.06-7.40 (5H, m), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz).

IR ν max^{KBr} cm $^{-1}$: 1603, 1590, 1574, 1483, 1385.

Anal. Calcd for $C_{12}H_{11}NO$: C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56

Found : C, 77.51; H, 5.99; N, 7.41.

2) 5-フェノキシピリジン-2-カルボン酸

25 2-メチル-5-フェノキシピリジン (30 g, 162 ミリモル) のピリジン (90 ml) 溶液に、二酸化セレン (18. 0 g, 162 ミリモル) を加え、110°Cで終夜攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をクロロホルム (300 ml) で希釈し、0. 2規定塩酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をエタノールから再結晶し、

目的物 (1.0. 1 g, 29%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.04-7.18 (2H, m), 7.20-7.54 (4H, m), 8.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.59 (1H, brs).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1705, 1574, 1489.

5 mp 149-150°C

Anal. Calcd for C₁₂H₉NO₃: C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51

Found : C, 66.99; H, 4.04; N, 6.42.

3) 3-オキソ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル) プロパン酸ベンジル
5-フェノキシピリジン-2-カルボン酸 (1.0 g, 4.6. 5ミリモル) のテトラ
10 ヒドロフラン (150 ml) にN, N'-カルボニルジイミダゾール (8. 29 g,
5.1. 1ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、マロ
ン酸モノベンジルマグネシウム塩 (1.0. 5 g, 2.5. 6ミリモル) を加え、2時
間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー^(ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、目的物 (1.1. 2 g, 76%) を得
15 た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.19 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.00-7.50 (11H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 3.0 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1740, 1699, 1640, 1570, 1489, 1472.

4) 3-オキソ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2,
20 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸ベンジル
[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] メタノール (8.
29 g, 37. 0ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に塩化メタンスルホ
ニル (3. 15 ml, 40. 68ミリモル) およびトリエチルアミン (6. 1.9 m
l, 44. 4ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を
25 減圧留去しメシル体を調製した。3-オキソ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)
プロパン酸ベンジル (1.1. 2 g, 3.5. 1ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタ
ン (80 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1. 41 g, 60%油性, 3.5. 1ミリ
モル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の1, 2-
ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を70°Cにて終夜攪拌した。

反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル(300m1×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し目的物(9.32g, 48%, 粗製)を得た。

5 本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。

- 5) 3-ヒドロキシ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル
塩化亜鉛(4.57g, 33.6ミリモル)のジエチルエーテル(100m1)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(2.54g, 67.1ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル(9.32g, 16.8ミリモル, 粗製)のジエチルエーテル(100m1)溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水(200m1)を加え、酢酸エチル(50m1×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、目的物(5.07g, 54%, 粗製)を得た。本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。
- 6) 3-ヒドロキシ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸
3-ヒドロキシ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル(5.07g, 9.09ミリモル, 粗製)のエタノール(500m1)溶液に、10%パラジウム/炭素(50%含水)(500mg)を加え、1気圧水素気流下で終夜攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮して目的物(4.22g, 100%, 粗製)を得た。本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。
- 7) 5-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-4-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン
3-ヒドロキシ-3-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-2-[3-(1,1,2,

2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸 (4. 22 g, 9. 07 ミリモル, 粗製) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2. 15 ml, 9. 97 ミリモル) とトリエチルアミン (1. 90 ミリモル, 13. 6 ミリモル) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 - 1 : 1) で精製し、目的物の (4RS, 5RS) 体 (1. 06 g, 高極性成分, 25%) および (4RS, 5SR) 体 (1. 94 g, 低極性成分, 46%、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶) を得た。

(4RS, 5RS) 体 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.04-2.22 (1H, m), 2.53 (1H, dd, J = 14.0, 3.4 Hz), 4.38-4.50 (1H, m), 5.12 (1H, s), 5.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 6.90-7.48 (10H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.6 Hz).

IR ν $\max^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1761, 1588, 1574, 1487.

(4RS, 5SR) 体 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.98 (1H, dd, J = 13.6, 9.2 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 13.6, 4.4 Hz), 4.20-4.34 (1H, m), 5.12 (1H, brs), 5.32 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 7.00-7.48 (11H, m), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz).

IR ν $\max^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1761, 1588, 1576, 1489.

mp 87-88°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 59.74; H, 3.92; N, 6.06

Found : C, 59.70; H, 3.81; N, 6.03.

8) (4RS, 5RS)-2-オキソ-5-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-
25 4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル]-1, 3-オキサ
ゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

(4RS, 5RS)-5-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-4-[3-(1, 1,
2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.
01 g, 2. 18 ミリモル) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に二炭酸ジ-tert-

r t -ブチル (571 mg, 2.62ミリモル) および4-N, N-ジメチルピリジン (26.9 mg, 0.22ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を
5 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1-1 : 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (1.07 g, 87%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 2.66 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 14.2, 5.8 Hz), 5.02 (1H, q, J = 7.0 Hz), 5.70 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.88
10 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.60 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.98-7.10 (3H, m), 7.10-7.32 (3H, m), 7.34-7.50 (3H, m), 8.18 (1H, d, J = 3.0 Hz).
IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1825, 1725, 1588, 1574, 1489.

mp 113-114°C

Anal. Calcd for C₂₈H₂₆N₂O₆F₄: C, 59.79; H, 4.66; N, 4.98
15 Found : C, 59.75; H, 4.58; N, 4.90.

9) (1R S, 2R S)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル
(4R S, 5R S)-2-オキソ-5-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-4-[3-
20 -(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (1.00 g, 1.78ミリモル) のメタノール (12 ml) に0.5規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (4.3 ml, 2.13ミリモル) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (0.81 g, 85%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (9H, s), 2.58 (1H, dd, J = 14.6, 5.4 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 14.6, 8.8 Hz), 4.10-4.30 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.84-4.96
25 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.10

(5H, m), 7.12-7.30 (4H, m), 7.30-7.48 (2H, m), 8.32 (1H, s).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1694, 1588, 1483.

mp 129-130°C

Anal. Calcd for C₂₇H₂₈F₄N₂O₅: C, 60.44; H, 5.26; N, 5.22

5 Found : C, 60.21; H, 5.23; N, 5.22.

実施例 255

N- { (1R S, 2R S) -2-ヒドロキシ-2- (5-フェノキシピリジン-2-イル)-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

10 (1R S, 2R S) -2-ヒドロキシ-2- (5-フェノキシピリジン-2-イル)-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチルカルバミン酸tert-ブチル (300 mg, 0.56ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、0°Cで10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (105 mg, 0.56ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (161 mg, 0.84ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (86 mg, 0.56ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を20水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (140 mg, 41%)を得た。

25 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.92-2.12 (2H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 2.64-2.80 (3H, m), 2.94 (1H, dd, J = 14.8, 9.6 Hz), 4.78-4.92 (1H, m), 4.96 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.02-5.10 (1H, m), 5.91 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.94-6.04 (1H, m), 6.30-6.44 (2H, m), 7.00-7.50 (14H, m), 8.34 (1H, d, J = 2.6 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1638, 1588, 1572, 1483.

mp 147-148°C

Anal. Calcd for $C_{34}H_{30}F_4N_2O_4$: C, 67.32; H, 4.98; N, 4.62

Found : C, 67.16; H, 4.79; N, 4.52.

実施例 256

5 4-フルオロ-N-{(1R,S, 2R,S)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-1-ナフトアミド
(1R,S, 2R,S)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル(300mg, 0.56ミリモル)にトリフルオロ酢酸(5ml)を加え、0°Cで10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物のアセトニトリル(20ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(106mg, 0.56ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(161mg, 0.84ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(86mg, 0.56ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(133mg, 39%)を得た。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 2.72 (1H, dd, J = 14.4, 4.5 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 14.7, 9.6 Hz), 4.88-5.00 (2H, m), 5.10-5.16 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 6.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.00-7.60 (15H, m), 7.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.7 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1642, 1626, 1601, 1586, 1535, 1485.

mp 146-147°C

Anal. Calcd for $C_{33}H_{25}F_6N_2O_4$: C, 65.13; H, 4.14; N, 4.60

Found : C, 64.99; H, 4.11; N, 4.53.

実施例 257

(1 R S, 2 S R) -2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸 *t e r t*-ブチル

5 1) 4-(ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸ベンジル

4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル (25.3 g, 111ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (60 ml) 溶液に *t e r t*-ブトキシカリウム (12.4 g, 111ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧留去後、2-ブロモピリジン (24.5 g, 155ミリモル) および銅粉末 (1.76 g, 27.7ミリモル) およびN, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) を加え、120°Cで8時間攪拌した。反応液をセライト用いてろ過後、ろ液を減圧留去した。残留物に水 (500 ml) を加え酢酸エチル (500 ml) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製し、

15 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (25.5 g, 73%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.36 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00-7.10 (1H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.30-7.48 (5H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 8.08-8.16 (2H, m), 8.18-8.24 (1H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1717, 1589, 1574, 1505, 1466, 1429.

20 mp 68-69°C

Anal. Calcd for C₁₉H₁₅NO₃: C, 74.74; H, 4.95; N, 4.59

Found : C, 74.90; H, 5.14; N, 4.67.

2) 4-(ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸

4-(ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸ベンジル (24.8 g, 81.5ミリモル) のエタノール (300 ml) 溶液に10%パラジウム/炭素 (50%含水) (2.0 g) を加え、水素気流下、80°Cで終夜攪拌した。反応液をセライト用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をエタノールから再結晶させて、目的物 (14.1 g, 80%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.04-7.20 (2H, m), 7.20-7.52 (4H, m), 8.18 (1H, d, J = 8.4

Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.59 (1H, brs).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1682, 1599, 1588, 1570, 1508.

mp 175-176°C

Anal. Calcd for C₁₂H₉NO₃: C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51

5 Found : C, 66.78; H, 3.94; N, 6.37.

3) 3-オキソ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]プロパン酸ベンジル

4-(ピリジン-2-イルオキシ)安息香酸(20g, 92.9ミリモル)のテトラヒドロフラン(300m1)にN, N'-カルボニルジイミダゾール(16.6g, 102ミリモル)を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、マロン酸モノベンジルマグネシウム塩(21g, 51.2ミリモル)を加え、2時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、目的物(20.6g, 64%)を得た。
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 4.03 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.90-7.50 (7H, m), 7.70-7.88 (2H, m), 7.90-8.02 (2H, m), 8.10-8.24 (2H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1740, 1684, 1590, 1572, 1505, 1466, 1429.

Anal. Calcd for C₂₁H₁₇NO₄: C, 72.61; H, 4.93; N, 4.03

Found : C, 72.48; H, 4.88; N, 4.06.

4) 3-オキソ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル
[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メタノール(6.79g, 30.3ミリモル)の酢酸エチル(100m1)溶液に塩化メタンスルホニル(2.58m1, 33.3ミリモル)およびトリエチルアミン(5.07m1, 36.4ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシリル体を調製した。3-オキソ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]プロパン酸ベンジル(10g, 28.8ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン(80m1)溶液に水素化ナトリウム(1.15g, 60%油性, 28.8ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に先に調製したメシリル体の1,2-ジメトキシエタン(10m1)溶液を滴下し、反応液を60°Cにて終夜攪拌した。

反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル（300m1×2）で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4：1）で精製し目的物（13.0g, 74%）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.35 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.63 (1H, t, J = 7.5 Hz), 5.08 (2H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 6.98-7.20 (13H, m), 7.72-7.80 (1H, m), 7.96-8.02 (2H, m), 8.20-8.26 (1H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1684, 1590, 1580.

5) (2R S, 3R S)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル

10 塩化亜鉛（3.19g, 23.4ミリモル）のジエチルエーテル（100m1）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（1.77g, 67.1ミリモル）を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル（6.5g, 11.7ミリモル）のジエチルエーテル（50m1）溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水（200m1）を加え、酢酸エチル（200m1×2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2:1-1:1）で精製し、目的物（4.78g, 73%）を得た。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.83 (1H, d, J = 3.0 Hz), 2.96-3.20 (3H, m), 4.84 (2H, s), 4.98-5.04 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 6.88-7.30 (13H, m), 20 7.30-7.44 (2H, m), 7.62-7.76 (1H, m), 8.16-8.22 (1H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1728, 1593, 1507, 1468, 1429.

25 6) (2R S, 3R S)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

- (2R,S, 3R,S)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル(4.99g, 8.95ミリモル)のエタノール(500mL)溶液に、10%パラジウム/炭素(50%含水, 500mg)を加え、1気圧水素気流下で2時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮して目的物(4.50g, 100%, 粗製)を得た。本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。
- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.90-3.10 (3H, m), 3.83 (1H, brs), 5.01 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.87 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.86-7.16 (7H, m), 7.18-7.30 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.64-7.76 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 3.8 Hz).
- 10 IR ν $\max^{KBr\text{cm}^{-1}}$: 1717, 1597, 1508, 1470, 1431.
- 7) (4R,S, 5S,R)-5-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン
- (2R,S, 3R,S)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸(4.49g, 9.65ミリモル, 粗製)のテトラヒドロフラン(60mL)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(2.29mL, 10.6ミリモル)とトリエチルアミン(2.02ミリモル, 14.5ミリモル)を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(100mL)を加えて酢酸エチル(100mL × 2)で抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(3.56g, 80%)を得た。
- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.28-2.44 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 5.81 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.1, 2.7 Hz), 6.84-7.00 (3H, m), 7.00-7.38 (5H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.68-7.78 (1H, m), 8.16-8.24 (1H, m).
- 20 IR ν $\max^{KBr\text{cm}^{-1}}$: 1753, 1589, 1508, 1489, 1468, 1431.
- mp 99-100°C

Anal. Calcd for $C_{23}H_{18}N_2O_4F_4$: C, 59.74; H, 3.92; N, 6.06

Found : C, 59.60; H, 3.85; N, 6.11.

- 8) (4 R S, 5 S R) -2-オキソ-5-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-5 オキサゾリジン-3-カルボン酸 *t e r t*-ブチル
 (4 R S, 5 S R) -5-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3. 3 g, 7. 14 ミリモル) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に二炭酸ジ-*t e r t*-ブチル (1. 87 g, 8. 56 ミリモル) および 4-N, N-ジメチルピリジン (87 mg, 0. 71 ミリモル) を加え、室温で 15 分攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1-1 : 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (3. 46 g, 15 86 %) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.50 (9H, s), 2.67 (1H, dd, J = 14.2, 8.4 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 14.2, 4.8 Hz), 4.72-4.84 (1H, m), 5.71 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 6.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.66 (1H, s), 6.88-7.28 (8H, m), 7.64-7.78 (1H, m), 8.16-8.22 (1H, m).

20 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1817, 1719, 1595, 1510, 1468.

mp 123-124°C

Anal. Calcd for $C_{28}H_{26}N_2O_6F_4$: C, 59.79; H, 4.66; N, 4.98

Found : C, 59.83; H, 4.68; N, 4.96.

- 9) (1 R S, 2 S R) -2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸 *t e r t*-ブチル
 (4 R S, 5 S R) -2-オキソ-5-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *t e r t*-ブチル (3. 00 g, 5. 33 ミリモル) のメ

タノール（20m1）に0.5規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液（12.8m1, 6.4ミリモル）を加え室温で1時間攪拌した。反応液に水（100m1）を加えて酢酸エチル（100m1×2）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物（2.67g, 93%）を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.35 (9H, m), 2.64-2.80 (1H, m), 2.85 (1H, dd, J = 15.0, 4.2Hz), 3.23 (1H, s), 4.12 (1H, s), 4.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.93 (1H, s), 5.89 (1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96-7.10 (4H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.20-7.36 (1H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 8.18-8.24 (1H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1696, 1590, 1574, 1507, 1468, 1431.

mp 130-131°C

Anal. Calcd for C₂₇H₂₈F₄N₂O₆: C, 60.44; H, 5.26; N, 5.22

Found : C, 60.36; H, 5.06; N, 5.23.

15 実施例258

N-{(1R,S, 2S,R)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド（1R,S, 2S,R)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル（500mg, 0.93ミリモル）にトリフルオロ酢酸（10m1）を加え、0°Cで10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル（30m1×2）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物のアセトニトリル（20m1）溶液に6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボン酸（175mg, 0.93ミリモル）および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩（268mg, 1.40ミリモル）および1-ヒドロキシベンゾトリシアノール水和物（143mg, 0.93ミリモル）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水（150m1）で希釈し、酢酸エチル（100m1×2）で抽出した。

抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4:1-1:1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物（181mg, 32%）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.82 (1H, dd, J = 14.6, 10.6 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 14.6, 4.0 Hz), 3.71 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.62-4.80 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.60-6.20 (2H, m), 6.23 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.84-7.20 (10H, m), 7.20-7.38 (1H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.64-7.76 (1H, m), 8.16-8.24 (1H, m).

10 IR ν $\max^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1644, 1590, 1507, 1468, 1429.

mp 160-161°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, 67.32; H, 4.98; N, 4.62

Found : C, 67.09; H, 4.96; N, 4.56.

実施例 259

15 4-フルオロ-N-{(1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-1-ナフトアミド
(1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル (500mg, 0.93ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (10ml) を加え、0°Cで10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (30ml×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (177mg, 0.93ミリモル) および1-Eチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (268mg, 1.40ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (143mg, 0.93ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (150ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml×2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム

ムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(312mg, 55%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.88 (1H, dd, J = 14.4, 10.8 Hz), 3.11 (1H, dd, J = 14.4, 4.2 Hz), 3.59 (1H, s), 4.76-4.90 (1H, m), 5.08 (1H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.1, 2.7 Hz), 6.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.10-7.22 (6H, m), 7.22-7.38 (1H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.64-7.74 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.14-8.20 (1H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1715, 1644, 1597, 1508, 1468, 1431.

mp 176-177°C

10 Anal. Calcd for C₃₃H₂₅N₂O₄F₅·1.OH₂O: C, 63.26; H, 4.34; N, 4.47

Found: C, 63.41; H, 4.07; N, 4.57.

実施例 260

(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル
 1) 4-(ピリジン-3-イルオキシ)安息香酸ベンジル
 4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル(25.0g, 110ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(60ml)溶液にtert-ブトキシカリウム(12.3g, 110ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧留去後、3-プロモピリジン(25.0g, 110ミリモル)および銅粉末(1.76g, 27.2ミリモル)およびN, N-ジメチルホルムアミド(80ml)を加え、120°Cで8時間攪拌した。反応液をセライト用いてろ過後、ろ液を減圧留去した。残留物に水(500ml)を加え酢酸エチル(500ml)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-2:1)で精製し、目的物(18.0g, 54%, 粗製)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 5.36 (2H, s), 6.96-7.06 (2H, m), 7.26-7.50 (7H, m), 8.04-8.12 (2H, m), 8.46 (2H, brs).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1717, 1605, 1574, 1505, 1474, 1424.

2) 4-(ピリジン-3-イルオキシ) 安息香酸

4-(ピリジン-3-イルオキシ) 安息香酸ベンジル (18.0 g, 5.90 ミリモル) のエタノール (300 ml) 溶液に 10% パラジウム/炭素 (5.0% 含水, 2.0 g) を加え、水素気流下、80°Cで終夜攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をエタノール-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (11.2 g, 88%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.66 (2H, m), 7.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.47 (2H, s).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1690, 1597, 1574.

10 mp 204-205°C

Anal. Calcd for C₁₂H₉NO₃: C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51

Found : C, 66.88; H, 4.15; N, 6.42.

3) 3-オキソ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]プロパン酸ベンジル

15 4-(ピリジン-3-イルオキシ) 安息香酸 (11.2 g, 52.0 ミリモル) のテトラヒドロフラン (160 ml) に N, N'-カルボニルジイミダゾール (9.28 g, 57.3 ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、マロン酸モノベンジルマグネシウム塩 (11.7 g, 28.6 ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、目的物 (14.1 g, 78%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.02 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.94-7.08 (2H, m), 7.30-7.48 (6H, m), 7.90-7.96 (2H, m), 8.40-8.52 (3H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1740, 1682, 1601, 1574, 1505, 1473, 1424.

25 4) 3-オキソ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メタノール (4.97 g, 22.2 ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に塩化メタンスルホニル (1.87 ml, 24.2 ミリモル) およびトリエチルアミン (3.65 ml,

26. 2ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシリ体を調製した。3-オキソ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]プロパン酸ベンジル(7g, 20. 2ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(80ml)溶液に水素化ナトリウム(806mg, 60%油性, 20. 2ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に先に調製したメシリ体の1, 2-ジメトキシエタン(10ml)溶液を滴下し、反応液を60°Cにて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル(300m1×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し目的物(6. 0g, 54%, 粗製)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ:3.35 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.60 (1H, t, J = 7.6 Hz), 5.08 (2H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.40 (13H, m), 7.86-7.98 (2H, m), 8.40-8.52 (2H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹:1740, 1684, 1601, 1574, 1505, 1473, 1424.

15 5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル

塩化亜鉛(2. 95g, 21. 6ミリモル)のジエチルエーテル(100ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(1. 64g, 43. 3ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル(6. 0g, 10. 8ミリモル, 粗製)のジエチルエーテル(50ml)溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチルへキサンから再結晶させて目的物(3. 13g, 73%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ:2.92-3.14 (4H, m), 4.86 (2H, d, J = 3.3 Hz), 5.03 (1H, s),

5.88 (1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 6.90-7.08 (7H, m), 7.18-7.32 (6H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.34-8.40 (2H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1730, 1611, 1576, 1507, 1478, 1451, 1426.

mp 120-122°C

5 Anal. Calcd for C₃₀H₂₅N₀₅F₄: C, 64.86; H, 4.54; N, 2.52

Found : C, 64.91; H, 4.75; N, 2.56.

6) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

10 (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル (3.00 g, 5.38 ミリモル) のエタノール (200 ml) 溶液に、10%パラジウム/炭素 (50%含水, 300 mg) を加え、1気圧水素気流下で1時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮して目的物 (2.8 g, 100%, 粗製)を得た。本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.92-3.10 (3H, m), 5.05 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.96-7.16 (5H, m), 7.20-7.48 (5H, m), 8.20-8.32 (2H, m).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1711, 1611, 1578, 1507, 1480, 1427.

7) (4RS, 5SR)-5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (2.83 g, 6.08 ミリモル, 粗製) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1.44 ml, 6.69 ミリモル) とトリエチルアミン (1.27 ミリモル, 9.12 ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(3.56g, 73%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.24-2.42 (2H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 5.12-5.22 (1H, m), 5.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.1, 2.7 Hz), 6.89 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.00-7.18 (3H, m), 7.26-7.40 (5H, m), 8.18-8.24 (2H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1759, 1613, 1576, 1508, 1478, 1424.

mp 123-124°C

Anal. Calcd for C₂₃H₁₈N₂O₄F₄: C, 59.74; H, 3.92; N, 6.06

10 Found : C, 59.60; H, 3.85; N, 6.11.

8) (4 R S, 5 S R)-2-オキソ-5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル
 (4 R S, 5 S R)-5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(1.80g, 3.89ミリモル)のアセトニトリル(40m1)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(1.02g, 4.67ミリモル)および4-N, N-ジメチルピリジン(47mg, 0.39ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水(100m1)を加え、酢酸エチル(100m1×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(1.87g, 85%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.51 (9H, s), 2.65 (1H, dd, J = 14.2, 8.8 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 4.76-4.88 (1H, m), 5.69 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.58 (1H, s), 6.66 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.84-7.04 (3H, m), 7.08-7.20 (3H, m), 7.26-7.36 (2H, m), 8.36-8.44 (2H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1819, 1721, 1613, 1578, 1508, 1476, 1424.

mp 146-147°C

Anal. Calcd for $C_{28}H_{26}N_2O_6F_4$: C, 59.79; H, 4.66; N, 4.98

Found : C, 59.83; H, 4.65; N, 4.84.

- 9) (1 R S, 2 S R) -2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル

(4 R S, 5 S R) -2-オキソ-5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (1. 70 g, 3. 02 ミリモル) のメタノール (10 ml) に 0. 5 規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (7. 26 ml, 3. 63 ミリモル) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (1. 39 g, 86%)を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.35 (9H, s), 2.60-2.84 (2H, m), 3.45 (1H, s), 4.02-4.16 (1H, m), 4.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.93 (1H, s), 5.90 (1H, tt, J = 52.8, 3.0 Hz), 6.96-7.10 (5H, m), 7.24-7.34 (3H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.34-8.44 (2H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1698, 1576, 1505, 1478.

mp 123-124°C

20 Anal. Calcd for $C_{27}H_{28}F_4N_2O_5$: C, 60.44; H, 5.26; N, 5.22

Found : C, 60.24; H, 5.45; N, 5.15.

実施例 261

N-{(1 R S, 2 S R) -2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド (1 R S, 2 S R) -2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル (500 mg, 0. 93 ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、0°Cで 10 分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢

酸エチル（30ml×2）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物のアセトニトリル（20ml）溶液に
 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸（175mg,
 0.93ミリモル）および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジ
 5 イミド・塩酸塩（268mg, 1.40ミリモル）および1-ヒドロキシベンゾト
 リアゾール水和物（143mg, 0.93ミリモル）を加えて室温で終夜攪拌した。
 反応液を水（150ml）で希釈し、酢酸エチル（100ml×2）で抽出した。
 抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去
 した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:
 10 1-酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物（31
 7mg, 56%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.81
 (1H, dd, J = 14.8, 10.2 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.8, 4.0 Hz), 3.97 (1H, s),
 4.60-4.80 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.60-6.18 (2H, m), 6.21 (1H, d, J =
 15 11.8 Hz), 6.90-7.20 (8H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40-7.52 (2H, m), 8.35 (2H,
 s).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1642, 1613, 1576, 1505, 1478, 1426.

mp 133-134°C

Anal. Calcd for C₃₄H₃₀F₄N₂O₄: C, 67.12; H, 5.00; N, 4.60

20 Found : C, 66.98; H, 4.85; N, 4.61.

実施例262

4-フルオロ-N-((1R,S,2S,R)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル)-1-ナフトアミド
 25 (1R,S,2S,R)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル（500mg, 0.93ミリモル）にトリフルオロ酢酸（10ml）を加え、0°Cで10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル（30ml×2）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水

- 硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20 ml) 溶液に
 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (177 mg, 0.93 ミリモル) および 1-
 エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (268 mg,
 1.40 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (143 mg,
 0.93 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (150 ml) で希
 釀し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次
 洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラ
 ムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 - 1 : 1) で精製し、酢酸
 エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (347 mg, 6.1%) を得た。
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.89 (1H, dd, J = 14.6, 10.6 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 14.6,
 4.0 Hz), 3.59 (1H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 5.14 (1H, s), 5.91 (1H, tt, J =
 53.0, 3.0 Hz), 6.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90-7.65 (14H, m), 7.88 (1H, d,
 J = 8.0 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.41 (2H, brs).
 IR ν _{max}^{KBr} cm⁻¹: 1642, 1626, 1582, 1505, 1480, 1426.
- 15 mp 183-184°C
 Anal. Calcd for C₃₃H₂₅F₅N₂O₄: C, 65.13; H, 4.14; N, 4.60
 Found: C, 65.03; H, 4.01; N, 4.35.
- 実施例 263
- 4-フルオロ-N-{(1R S, 2S R)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキ
 20 シ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル}-1-
 ナフトアミド
 (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1,
 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール (300 mg,
 0.83 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレン
 25 カルボン酸 (156 mg, 0.83 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチル
 アミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (239 mg, 1.25 ミリモル) およ
 び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (127 mg, 0.83 ミリモル) を
 加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釀し、酢酸エチル (1
 00 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫

酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(283mg, 64%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.85 (1H, dd, J = 14.6, 10.6 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 3.60 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.68-4.86 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92-7.60 (12H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.8 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1642, 1626, 1601, 1590, 1539.

mp 175-176°C

10 Anal. Calcd for C₂₈H₂₁F₆NO₃·0.1H₂O: C, 62.83; H, 3.99; N, 2.62
Found: C, 62.62; H, 3.79; N, 2.52.

実施例264

4-フルオロ-N-{(1R S, 2S R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-エチル}-1-ナフトアミド
(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール(300mg, 0.79ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(151mg, 0.79ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(228mg, 1.19ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(122mg, 0.79ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(163mg, 37%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.84 (1H, dd, J = 14.4, 10.8 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 14.4, 4.2 Hz), 3.73 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.68-4.80 (1H, m), 5.06-5.12 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 52.8, 3.0 Hz), 6.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.92-7.00 (1H,

m), 7.06 (1H, s), 7.08-7.18 (3H, m), 7.24-7.40 (4H, m), 7.40-7.58 (3H, m),
7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.1 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1642, 1626, 1601, 1537.

mp 177-178°C

5 Anal. Calcd for C₂₈H₂₁ClF₅NO₃: C, 61.15; H, 3.85; N, 2.55
Found : C, 61.09; H, 3.70; N, 2.49.

実施例 265

4-フルオロ-N-{(1R S, 2S R)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-
ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチ
10 ル}-1-ナフトアミド
(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-3-[3-
(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (1
9.4 mg, 0.54 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロ
ナフタレンカルボン酸 (10.1 mg, 0.54 ミリモル) および1-エチル-3-(3
15 -ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (15.4 mg, 0.80 ミリ
モル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (8.2 mg, 0.54 ミリ
モル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エ
チル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥
(無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-
20 ヘキサンから再結晶させて、目的物 (18.9 mg, 6.6%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80-3.02 (2H, m), 4.39 (1H, s), 4.62-4.80 (1H, m), 5.18 (1H,
s), 5.60-6.20 (1H, m), 6.27 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.90-7.20 (6H, m), 7.20-7.40
(2H, m), 7.42-7.62 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.02-8.20 (2H, d, J
25 = 6.2 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1642, 1615, 1601, 1585.

mp 170-171°C

Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₆N₂O₃·0.2H₂O: C, 60.27; H, 3.82; N, 5.21

Found : C, 60.04; H, 3.63; N, 5.20.

実施例 266

4-フルオロ-N-{(1R,S, 2R,S)-2-[6-フルオロピリジン-2-イル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-1-ナフトアミド

5 (1R,S, 2R,S)-2-アミノ-1-[6-フルオロピリジン-2-イル]-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール塩酸塩(300mg, 0.75ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(141mg, 0.75ミリモル)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(216mg, 1.13ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(115mg, 0.75ミリモル)およびトリエチルアミン(1.03ml, 0.75ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml × 2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(306mg, 76%)を得た。

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 2.82 (1H, dd, J = 14.4, 5.0 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.4, 9.8 Hz), 4.67 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.80-4.96 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.40-7.62 (3H, m), 7.78-7.94 (1H, m), 7.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 7.2 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1642, 1626, 1603, 1578, 1535, 1454.

mp 185-186°C

Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₆N₂O₃: C, 60.68; H, 3.77; N, 5.24

25 Found: C, 60.40; H, 3.61; N, 5.14.

実施例 267

4-フルオロ-N-{(1R,S, 2S,R)-2-ヒドロキシ-2-[4-フェノキシフェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-1-ナフトアミド

(1R S, 2S R) -2-アミノ-1-[4-(フェノキシフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール(300mg, 0.69ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(131mg, 0.69ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(198mg, 1.03ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(105mg, 0.69ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(286mg, 68%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.85 (1H, dd, J = 14.4, 10.8 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 14.4, 4.2 Hz), 3.41 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.72-4.86 (1H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 52.8, 3.0 Hz), 5.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.94-7.04 (5H, m), 7.06-7.20 (5H, m), 7.28-7.40 (3H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1644, 1626, 1599, 1590, 1537, 1508, 1489.

mp 155-156°C

Anal. Calcd for C₃₄H₂₆F₅NO₄: C, 67.21; H, 4.31; N, 2.31

20 Found : C, 67.02; H, 4.27; N, 2.21.

実施例268

N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-[トリフルオロメチル]チオ]ベンジル}エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

25 1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-{3-[トリフルオロメチル]チオ}ベンジル}プロパン酸エチル
3-[トリフルオロメチル]チオ]ベンジルアルコール(4.82g, 23.1ミリモル)の酢酸エチル(60ml)溶液に塩化メタンスルホニル(2.92g, 25.5ミリモル)およびトリエチルアミン(3.87ml, 27.8ミリモル)

を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル(4.87g, 23.2ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン(50ml)溶液に水素化ナトリウム(0.93g, 60%油性, 23.2ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の1,2-ジメトキシエタン(10ml)溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し
5 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物(5.67g, 61%)を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.26-7.42 (2H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.06-7.16 (2H, m), 7.26-7.38 (2H, m), 7.44-7.54 (2H, m), 7.94-8.02 (2H, m).

IR ν max^{IR} cm⁻¹: 1738, 1688, 1599, 1508.

15 mp 72-73°C

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}_3$ S: C, 57.00; H, 4.03

Found : C, 56.99; H, 4.06.

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-{3-[トリフルオロメチル]チオ}ベンジルプロパン酸エチル
20 塩化亜鉛(3.74g, 27.4ミリモル)のジエチルエーテル(100ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(2.08g, 54.8ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-{3-[トリフルオロメチル]チオ}ベンジルプロパン酸エチル(5.5g, 13.7ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、目的物(5.40g, 98%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.88-3.10 (4H, m), 3.87 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.98-7.12 (2H, m), 7.18-7.52 (6H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1725, 1605, 1510.

- 5 3) (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-{3-[トリフルオロメチル]チオ}ベンジルプロパン酸
 (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-{3-[トリフルオロメチル]チオ}ベンジルプロパン酸エチル (5.30 g, 13.17 ミリモル) のメタノール (150 ml) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.3.2 ml, 26.4 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1 規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (3.98 g, 81%)を得た。
- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.90-3.10 (3H, m), 5.07 (1H, s), 6.98-7.10 (2H, m), 7.12-7.42 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.4 Hz).
 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1712, 1607.
 mp 121-122°C
 Anal. Calcd for C₁₇H₁₄O₃SF₄: C, 54.54; H, 3.77
 Found : C, 54.58; H, 3.80.
- 5) (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-{3-[トリフルオロメチル]チオ}ベンジル-1,3-オキサゾリジン-2-オン
 (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-{3-[トリフルオロメチル]チオ}ベンジルプロパン酸 (3.9 g, 10.42 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.47 ml, 11.5 ミリモル) とトリエチルアミン (2.18 ml, 15.6 ミリモル) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (3.45 g, 89%)

を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.31 (1H, d, J = 3.0 Hz), 2.35 (1H, s), 4.20-4.34 (1H, m), 5.13 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04-7.20 (3H, m), 7.20-7.44 (4H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.6 Hz).

5 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1755, 1609, 1595, 1514.

mp 132-133°C

Anal. Calcd for C₁₇H₁₃NO₂SF₄: C, 54.98; H, 3.53; N, 3.77

Found : C, 55.28; H, 3.47; N, 3.98.

6) (1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(ト
10 リフルオロメチル) チオ] フェニル} プロパン-1-オール
(4 R S, 5 S R)-5-[(4-フルオロフェニル)-4-[(トリフルオロメ
チル) チオ] ベンジル}-1, 3-オキサンジン-2-オン (1. 3. 0 g, 3. 50
ミリモル) のエタノール (3 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1. 3
1 ml, 1.0. 5 ミリモル) を加え、80°Cにて 4 時間攪拌した。反応液に水 (2
15 0 ml) を加え、酢酸エチル (5.0 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和
食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去して目的物 (0. 8 g,
77%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80-2.30 (2H, m), 2.42 (1H, dd, J = 13.6, 10.2 Hz), 2.83
(1H, dd, J = 14.0, 2.6 Hz), 3.20-3.40 (1H, m), 4.69 (1H, d, J = 4.8 Hz),
20 7.00-7.20 (2H, m), 7.20-7.56 (6H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1752, 1605, 1508, 1476.

7) N-((1 R S, 2 S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
(3-[(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル) エチル)-6, 7-ジヒドロ-5 H-
ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド
25 (1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(トリ
フルオロメチル) チオ] フェニル} プロパン-1-オール (4.50 mg, 1. 51 ミ
リモル) のアセトニトリル (2.0 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ[a]
シクロヘプテン-1-カルボン酸 (2.84 mg, 1. 51 ミリモル) および 1-エチ
ル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (4.35 mg, 2.

2.7ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(2.31mg, 1.51ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマ

5 トグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(3.96mg, 51%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.81 (1H, dd, J = 14.7, 10.5 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.7, 4.2 Hz), 3.52 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.62-4.74 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.77 (1H, d, J = 8.7 Hz),

10 5.88-5.96 (1H, m), 6.19 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.90-7.00 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m), 7.30-7.60 (6H, m).

IR ν max^{cm}⁻¹: 1638, 1512.

mp 163-164°C

Anal. Calcd for C₂₈H₂₅F₄NO₂ S: C, 65.23; H, 4.89; N, 2.72; S, 6.22

15 Found: C, 65.02; H, 5.02; N, 2.79; S, 6.22.

実施例269

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{3-[トリフルオロメチル]チオ}ベンジル)エチル-1-ナフトアミド

20 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-{3-[トリフルオロメチル]チオ}フェニルプロパン-1-オール(4.50mg, 1.51ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(2.87mg, 1.51ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(4.35mg, 2.27ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(2.31mg, 1.51ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させ

て、目的物 (4.47 mg, 5.7%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.85 (1H, dd, J = 15.2, 10.8 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 15.0, 3.9 Hz), 3.43 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.70-4.82 (1H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 5.98 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.92-7.02 (1H, m), 7.02-7.12 (3H, m), 7.30-7.58 (8H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1642, 1626, 1601, 1537, 1512.

mp 192-193°C

Anal. Calcd for C₂₇H₂₀F₆NO₂ S: C, 62.66; H, 3.90; N, 2.71; S, 6.20

Found : C, 62.56; H, 3.86; N, 2.66; S, 6.34.

10 実施例 270

N-{(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メチル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

15 1) 2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-カルボン酸

2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-カルボニトリル (5.0 g, 21.44ミリモル) の酢酸 (20 ml) 溶液に濃塩酸 (20 ml) を加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮後、析出した結晶を

20 収取し、水で洗浄し、目的物 (4.76 g, 8.8%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.26 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.90-8.00 (2H, m), 11.00-11.80 (1H, br).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1726, 1701, 1624, 1597, 1508.

mp 103-104°C

25 Anal. Calcd for C₉H₄O₄F₄: C, 42.88; H, 1.60

Found : C, 43.13; H, 1.60.

2) (2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メタノール

水素化リチウムアルミニウム (1.40 g, 36.89ミリモル) のテトラヒド

ロフラン (30 ml) 溶液に 2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-カルボン酸 (4. 65 g, 18. 44ミリモル) を 0°Cにて徐々に加えた。反応液を 0°Cにて 10 分攪拌後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた。不溶物をセライトでろ過後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、目的物 (3. 54 g, 81%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.87 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.69 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.08-7.20 (3H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1611, 1510, 1441.

10 3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メチル] プロパン酸エチル

(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メタノール (3. 48 g, 14. 6ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に塩化メタンスルホニル (1. 25 ml, 16. 1ミリモル) およびトリエチルアミン (3. 05 ml, 21. 9ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (3. 07 g, 14. 6ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液に水素化ナトリウム (0. 58 g, 60%油性, 14. 6ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の 1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (4. 49 g, 71%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.30 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.51 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.03 (3H, s), 7.08-7.20 (2H, m), 7.96-8.04 (2H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1736, 1688, 1599, 1508.

mp 83-84°C

Anal. Calcd for C₂₀H₁₅O₅F₅: C, 55.82; H, 3.51

Found : C, 55.87; H, 3.42.

5 4) (2 R S, 3 R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]プロパン酸エチル

塩化亜鉛 (2.79 g, 20.5ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.55 g, 40.9ミリモル) を加えて室温で 10 30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]プロパン酸エチル (4.4 g, 10.2ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定の塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し目的物 (4.40 g, 100%)を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.84-3.02 (4H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.96-5.04 (1H, m), 6.84-6.90 (2H, m), 6.96-7.10 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m).

20 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1725, 1607, 1510.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₇O₅F₅: C, 55.56; H, 3.96

Found : C, 55.33; H, 3.97.

25 5) (2 R S, 3 R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]プロパン酸

(2 R S, 3 R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]プロパン酸エチル (4.20 g, 9.71ミリモル) のメタノール (20

m 1) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (9. 7 m l, 19. 4 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1 規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル (200 m l × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (3. 50 g, 89%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.84-3.10 (3H, m), 5.08 (1H, s), 6.80-6.92 (2H, m), 6.92-7.12 (3H, m), 7.26-7.42 (2H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1752, 1676.

mp 90-91°C

10 Anal. Calcd for C₁₈H₁₈O₆F₆: C, 53.48; H, 3.24

Found : C, 53.48; H, 3.18.

6) (4 R S, 5 S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

15 (2 R S, 3 R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メチル] プロパン酸 (3. 3 g, 8. 16 ミリモル) のテトラヒドロフラン (12. 0 m l) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1. 94 m l, 8. 98 ミリモル) とトリエチルアミン (1. 71 m l, 12. 2 ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (2. 74 g, 84%)を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.20-2.40 (2H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 5.28 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.77 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.20-7.40 (2H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1751, 1736, 1611, 1513.

mp 191-192°C

Anal. Calcd for C₁₈H₁₂F₅NO₄: C, 53.88; H, 3.01; N, 3.49

Found : C, 54.06; H, 3.22; N, 3.60.

7) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) プロパン-1-オール
 (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メチル]-1, 3-オキサソリジン-2-オン (1. 50 g, 3. 74 ミリモル) のエタノール (10 mL) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1. 40 mL, 11. 2 ミリモル) を加え、80 °C にて終夜攪拌した。反応液に水 (20 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (0. 81 g, 58%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.00-1.60 (2H, br), 2.36 (1H, dd, J = 14.0, 10.2 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 14.0, 2.8 Hz), 3.18-3.30 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.90-7.00 (2H, m), 7.00-7.14 (3H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

15 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1605, 1508, 1279, 1219.

mp 87-88°C

Anal. Calcd for C₁₇H₁₄F₅NO₃: C, 54.41; H, 3.76; N, 3.73

Found : C, 54.40; H, 3.66; N, 3.66.

8) N-{(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メチル] エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド
 (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) プロパン-1-オール (250 mg, 0. 67 ミリモル) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (125 mg, 0. 67 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (191 mg, 1. 00 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (102 mg, 0. 67 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。

25

拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(257mg, 69%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.74 (2H, m), 2.79 (1H, dd, J = 14.6, 10.2 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 3.35 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.50-4.70 (1H, m), 4.98-5.08 (1H, m), 5.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.84-6.00 (1H, m), 6.19 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.90-7.20 (8H, m), 7.38-7.50 (2H, m).

IR ν _{max}^{KBr} cm⁻¹: 1636, 1607, 1510.

mp 184-185°C

Anal. Calcd for C₂₉H₂₄NO₄F₆: C, 63.85; H, 4.43; N, 2.57

Found : C, 63.79; H, 4.70; N, 2.64.

15 実施例 271

4-フルオロ-N-{(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メチル] エチル}-1-ナフトアミド
(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2, 2, 3, 20 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) プロパン-1-オール(250mg, 0.67ミリモル) のアセトニトリル(20ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(127mg, 0.67ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩(191mg, 1.00ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(102mg, 0.67ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(290mg, 80%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.84 (1H, dd, J = 14.6, 10.6 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.6, 4.0 Hz), 3.27 (1H, s), 4.64-4.82 (1H, m), 5.09 (1H, s), 6.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.90-7.22 (7H, m), 7.36-7.66 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.2 Hz).

5 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1642, 1626, 1603, 1534, 1512.

mp 193-194°C

Anal. Calcd for C₂₈H₁₉NO₄F₆: C, 61.43; H, 3.50; N, 2.56

Found : C, 61.32; H, 3.57; N, 2.58.

実施例 272

- 10 N-[(1R S, 2S R) -1-(4-tert-ブチルベンジル) -2-(3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド
 1) 2-(4-tert-ブチルベンジル) -3-(3-クロロフェニル) -3-オキソプロパン酸エチル
 15 (4-tert-ブチルフェニル) メタノール (14. 1g, 86. 0ミリモル) の酢酸エチル (200m1) 溶液に塩化メタンスルホニル (7. 47m1, 94. 6ミリモル) およびトリエチルアミン (18. 0m1, 129ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。
 3-(3-クロロフェニル) -3-オキソプロパン酸エチル (19. 5g, 86. 0ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (100m1) 溶液に水素化ナトリウム (3. 44g, 60%油性, 86. 0ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の1, 2-ジメトキシエタン (10m1) 溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (300m1×2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し目的物 (31. 1g, 97%)を得た。
- 20 25

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.28 (9H, s), 3.29 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.54 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.08-7.18 (2H, m),

7.22-7.44 (3H, m), 7.48-7.56 (1H, m), 7.81 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.89 (1H, t, J = 1.8 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1738, 1694, 1570.

Anal. Calcd for C₂₂H₂₅ClO₃ 0.1H₂O: C, 70.53; H, 6.77

5 Found : C, 70.38; H, 7.02.

2) (2 R S, 3 R S) -2- (4-tert-ブチルベンジル) -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロパン酸エチル

塩化亜鉛 (22.3 g, 163.6ミリモル) のジエチルエーテル (500 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (12.4 g, 327.2ミリモル) を加えて室温
10 で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に2- (4-tert-ブチルベンジル) -3- (3-クロロフェニル) -3-オキソプロパン酸エチル (30.5 g, 81.8ミリモル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。

反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無
15 水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し目的物 (26.8 g, 87%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.27 (9H, s), 2.80-3.00 (3H, m),
3.14 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.80-4.00 (2H, m), 4.96-5.04 (1H, m), 7.01 (2H,
d, J = 8.4 Hz), 7.18-7.30 (5H, m), 7.41 (1H, s).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1728, 1713, 1597, 1574.

20 Anal. Calcd for C₂₂H₂₇ClO₃ 0.5H₂O: C, 68.83; H, 7.34

Found : C, 68.71; H, 7.32.

3) (2 R S, 3 R S) -2- (4-tert-ブチルベンジル) -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロパン酸

(2 R S, 3 R S) -2- (4-tert-ブチルベンジル) -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロパン酸エチル (26.5 g, 70.7ミリモル) のメタノール (200 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (70 ml, 140ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-

ヘキサンから再結晶させて目的物 (15.0 g, 59%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (9H, s), 2.80-3.10 (3H, m), 5.08 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.30 (5H, m), 7.41 (1H, s).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1713, 1599, 1576.

5 mp 117-118°C

Anal. Calcd for C₂₀H₂₃ClO₃: C, 69.26; H, 6.68

Found : C, 69.18; H, 6.68.

4) (4 R S, 5 S R) -4- (4-tert-ブチルベンジル) -5- (3-クロロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

10 (2 R S, 3 R S) -2- (4-tert-ブチルベンジル) -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロパン酸 (14.5 g, 40.6 ミリモル) のテトラヒドロフラン (400 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (9.63 ml, 44.7 ミリモル) とトリエチルアミン (8.50 ml, 60.9 ミリモル) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧留去した。残留物に水 (500 ml) 15 を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチルで洗浄し、目的物 (9.6 g, 69%)を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (9H, s), 2.04-2.36 (2H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 5.03 (1H, brs), 5.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.40 (6H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1734.

mp 215-216°C

Anal. Calcd for C₂₀H₂₂ClNO₂: C, 69.86; H, 6.45; N, 4.07

Found : C, 69.65; H, 6.46; N, 4.10.

25 5) (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-3- (4-tert-ブチルフェニル) -1- (3-クロロフェニル) プロパン-1-オール

(4 R S, 5 S R) -4- (4-tert-ブチルベンジル) -5- (3-クロロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (9.50 g, 27.6 ミリモル) のエタノール (70 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (17.3 ml, 138

ミリモル) を加え、80°Cにて終夜攪拌した。反応液に水(20m1)を加え、酢酸エチル(50m1×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去し、目的物(8.82g, 100%)を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 2.31 (1H, dd, J = 14.0, 10.6 Hz), 2.73 (1H, dd, J = 14.0, 3.4 Hz), 3.22-3.34 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.24-7.36 (5H, m), 7.42 (1H, s).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1597, 1574, 1512, 1474.

6) N-[(1R S, 2S R)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール(355mg, 1.17ミリモル)のアセトニトリル(20m1)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテシア-1-カルボン酸(220mg, 1.17ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(336mg, 1.76ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(179mg, 1.17ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100m1)で希釈し、酢酸エチル(100m1×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(348mg, 64%)を得た。

1 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s), 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.60-2.78 (3H, m), 2.96 (1H, dd, J = 14.4, 4.8 Hz), 4.35 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.60-4.76 (1H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 5.67 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.88-6.02 (1H, m), 6.28 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 7.4, 1.4 Hz), 6.98-7.18 (4H, m), 7.20-7.38 (8H, m), 7.47 (1H, s).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1633, 1514.

mp 142-143°C

Anal. Calcd for $C_{31}H_{34}ClNO_2$: C, 76.29; H, 7.02; N, 2.87

Found : C, 76.19; H, 7.15; N, 2.83.

実施例 273

N- [(1RS, 2SR) -1- (4-tert-ブチルベンジル) -2- (3-クロロフ

5 エニル) -2-ヒドロキシエチル] -4-フルオロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-3- (4-tert-ブチルフェニル) -1- (3-クロロフェニル) プロパン-1-オール (355 mg, 1.17ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (223 mg, 1.17ミリモル) および1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (336 mg, 1.76ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (179 mg, 1.17ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1-2 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (333 mg, 61%)を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.74 (1H, dd, J = 14.4, 11.0 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.4, 4.4 Hz), 4.15 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.70-4.86 (1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.85 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.90-7.20 (4H, m), 7.24-7.60 (8H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.0 Hz)

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1640, 1624, 1599, 1580, 1514.

mp 144-145°C

Anal. Calcd for $C_{30}H_{29}ClFNO_2 \cdot 0.1H_2O$: C, 73.27; H, 5.98; N, 2.85

Found : C, 73.05; H, 5.74; N, 3.09.

25 実施例 274

N- [(1RS, 2SR) -1- (4-tert-ブチルベンジル) -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -5-クロロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-3- (4-tert-ブチルフェニル) -1- (3-クロロフェニル) プロパン-1-オール (1.0 g, 3.15ミリモル) のアセトニ

トリル (4.0 ml) 溶液に 5-クロロナフタレンカルボン酸 (6.51 mg, 3.15 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (7.25 mg, 3.78 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (4.82 mg, 3.15 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 - 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (1.04 g, 66%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31 (9H, s), 2.74 (1H, dd, J = 14.2, 11.0 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 3.98 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.70-4.88 (1H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 5.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22-7.60 (10H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz).
IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1636, 1572, 1518.

mp 112-113°C

Anal. Calcd for C₃₀H₂₉Cl₂NO₂ : C, 71.15; H, 5.77; N, 2.77

Found : C, 71.10; H, 5.83; N, 2.56.

実施例 275

N-[(1R S, 2S R) -1-(4-tert-ブチルベンジル) -2-(3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -5-フルオロ-1-ナフトアミド
(1R S, 2S R) -2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル) -1-(3-クロロフェニル) プロパン-1-オール (300 mg, 0.94 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 5-フルオロナフタレンカルボン酸 (180 mg, 0.94 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (2.17 mg, 1.13 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.45 mg, 0.94 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 :

1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (0. 24 g, 5 3%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31 (9H, s), 2.74 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 4.02 (1H, s), 4.70-4.88 (1H, m), 5.07 (1H, t, J = 4.0 Hz), 5.89 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.04-7.20 (4H, m), 7.22-7.44 (7H, m), 7.50 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.4 Hz).

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1636, 1595, 1584, 1520, 1507.

mp 102-103°C

Anal. Calcd for C₃₀H₂₉ClFNO₂ : C, 72.47; H, 6.04; N, 2.82

10 Found : C, 72.47; H, 6.23; N, 2.60.

実施例 276

1) 2-(4-tert-ブトキシルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル

(4-tert-ブトキシフェニル) メタノール (5.0 g, 27.7 ミリモル) の酢酸エチル (70 ml) 溶液に塩化メタンスルホニル (2.36 ml, 30.5 ミリモル) およびトリエチルアミン (5.8 ml, 41.6 ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシリ体を調製した。3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (6.29 g, 27.7 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1.1 g, 60%油性, 27.7 ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に先に調製したメシリ体の 1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し目的物 (8.26 g, 77%, 粗製)を得た。

2) (2R,S, 3R,S)-2-(4-tert-ブトキシルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル

塩化亜鉛 (5.79 g, 42.5 ミリモル) のジエチルエーテル (150 ml)

溶液に水素化ホウ素ナトリウム（3. 22 g, 85. 0ミリモル）を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に2-（4-tert-ブトキシルベンジル）-3-（3-クロロフェニル）-3-オキソプロパン酸エチル（8. 26 g, 21. 2ミリモル）のジエチルエーテル（100ml）溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水（200ml）を加え、酢酸エチル（200ml×2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10：1-2：1）で精製し目的物（7. 12g, 86%）を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.30 (9H, s), 2.80-3.00 (3H, m), 3.12-3.22 (1H, m), 3.89 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.01 (1H, s), 6.80-6.88 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.20-7.30 (3H, m), 7.42 (1H, s).

IR ν $\text{max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1726, 1609, 1597, 1574, 1507.

3) (2RS, 3RS)-2-（4-tert-ブトキシルベンジル）-3-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシプロパン酸

15 (2RS, 3RS)-2-（4-tert-ブトキシルベンジル）-3-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシプロパン酸エチル（7. 12 g, 18. 2ミリモル）のメタノール（60ml）溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液（18. 2ml, 36. 4ミリモル）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル（200ml×2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物（4. 70 g, 82%）を得た。

1H-NMR (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 2.80-3.02 (3H, m), 5.06 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 6.90-7.02 (2H, m), 7.20-7.30 (3H, m), 7.42 (1H, s).

25 IR ν $\text{max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1713, 1705.

mp 81-82°C

4) (4RS, 5SR)-4-（4-tert-ブトキシルベンジル）-5-（3-クロロフェニル）-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-（4-tert-ブトキシルベンジル）-3-（3-クロロ

フェニル) -3-ヒドロキシプロパン酸 (4. 50 g, 14. 3ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3. 39 ml, 15. 7ミリモル) とトリエチルアミン (3. 00 ml, 21. 4ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧留去した。残留物に水 (200 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をヘキサン-酢酸エチルで再結晶し目的物 (4. 01 g, 80%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.32 (9H, s), 2.18 (1H, dd, J = 13.8, 11.1 Hz), 2.28 (1H, dd, J = 13.8, 3.9 Hz), 4.18-4.28 (1H, m), 4.95 (1H, s), 5.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90-6.98 (2H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.30-7.40 (4H, m).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1734, 1507, 1476, 1435, 1391, 1364.

mp 165-166°C

Anal. Calcd for C₂₀H₂₂NO₃Cl: C, 66.75; H, 6.16; N, 3.89

Found : C, 66.65; H, 6.26; N, 3.69.

15 5) (1R S, 2S R) -2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール
(4R S, 5S R) -4-(4-tert-ブトキシルベンジル)-5-(3-クロロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3. 80 g, 10. 6ミリモル) のエタノール (20 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (3. 96 ml, 3 20 1. 7ミリモル) を加え、80°Cにて6時間攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し、残留物をヘキサン-酢酸エチルで再結晶し目的物 (2. 67 g, 76%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.32 (9H, s), 2.30 (1H, dd, J = 13.8, 10.4 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 13.8, 3.4 Hz), 3.22-3.34 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.86-6.96 (2H, m), 6.96-7.06 (2H, m), 7.20-7.34 (3H, m), 7.42 (1H, s).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1574, 1507, 1476, 1366.

mp 93-94°C

Anal. Calcd for C₁₉H₂₄NO₂Cl: C, 68.35; H, 7.25; N, 4.20

Found : C, 68.21; H, 7.28; N, 4.18.

6) N-[(1R S, 2S R) -1-(4-tert-ブトキシルベンジル) -2-(3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンヌレン-1-カルボキサミド

5 (1R S, 2S R) -2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシルフェニル) -1-(3-クロロフェニル) プロパン-1-オール (300mg, 0.90ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (169mg, 0.90ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (258mg, 1.35ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (138mg, 0.90ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1-2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (351mg, 77%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (9H, s), 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.60-2.76 (3H, m), 2.94 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 4.32 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.58-4.72 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.73 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.92-6.08 (1H, m), 6.33 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.88-7.20 (7H, m), 7.24-7.36 (3H, m), 7.47 (1H, s).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1640, 1507.

mp 180-181°C

Anal. Calcd for C₃₁H₃₄N₂O₃Cl: C, 73.87; H, 6.80; N, 2.78

Found : C, 73.62; H, 6.81; N, 2.85.

25 実施例 277

N-[(1R S, 2S R) -1-(4-tert-ブトキシルベンジル) -2-(3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -4-フルオロ-1-ナフトアミド

(1R S, 2S R) -2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシルフェニル) -1-(3-クロロフェニル) プロパン-1-オール (300mg, 0.90ミリモル) の

アセトニトリル（20m1）溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸（171mg, 0.90ミリモル）および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩（258mg, 1.35ミリモル）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（138mg, 0.90ミリモル）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水（100m1）で希釈し、酢酸エチル（100m1×2）で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4:1-2:1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物（278mg, 61%）を得た。

10 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.32 (9H, s), 2.73 (1H, dd, J = 14.6, 11.0 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 4.13 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.66-4.82 (1H, m), 5.10 (1H, s), 5.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.90-7.02 (3H, m), 7.04-7.16 (3H, m), 7.26-7.38 (3H, m), 7.44-7.60 (3H, m), 7.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.02-8.10 (1H, m).

15 IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1640, 1626, 1599, 1582, 1507.

mp 161-162°C

Anal. Calcd for C₃₀H₂₉NO₃ClF: C, 71.21; H, 5.78; N, 2.77

Found : C 71.10; H, 5.94; N, 2.53.

実施例278

20 N-[(1R,S, 2S,R)-1-(4-tert-ブトキシルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド
(1R,S, 2S,R)-2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール（300mg, 0.90ミリモル）のアセトニトリル（20m1）溶液に5-クロロナフタレンカルボン酸（186mg, 0.90ミリモル）および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩（258mg, 1.35ミリモル）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（138mg, 0.90ミリモル）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水（100m1）で希釈し、酢酸エチル（100m1×2）で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去

した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(1.36m g, 29%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.32 (9H, s), 2.72 (1H, dd, J = 14.4, 11.0 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 3.96 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.70-4.84 (1H, m), 5.09 (1H, s), 5.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.14-7.62 (8H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.4 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1638, 1572, 1507.

mp 132-133°C

Anal. Calcd for C₃₀H₂₉NO₃Cl₂: C, 68.97; H, 5.59; N, 2.68

Found: C, 68.68; H, 5.69; N, 2.53.

実施例279

(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{3-[トリフルオロメチル]スルホニル}ベンジル}エチルカルバミン酸tert-ブチル
1) (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-{3-[トリフルオロメチル]チオ}ベンジル}-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル

(4R S, 5R S)-5-(4-フルオロフェニル)-4-{3-[トリフルオロメチル]チオ}ベンジル}-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(2.06g, 5.55ミリモル)のアセトニトリル(20m1)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(1.45g, 6.66ミリモル)および4-N, N-ジメチルピリジン(6.8mg, 0.56ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水(100m1)を加え、酢酸エチル(100m1×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-1:1)で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(2.17g, 83%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.54 (9H, s), 2.62 (1H, dd, J = 14.4, 9.0 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 4.76-4.88 (1H, m), 5.67 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.73 (1H,

d, J = 7.8 Hz), 6.82-7.00 (3H, m), 7.04-7.20 (3H, m), 7.39 (1H, d, J = 7.8 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1823, 1725, 1611, 1597, 1514.

mp 112-113°C

5 Anal. Calcd for C₂₂H₂₁NO₄SF₄: C, 56.05; H, 4.49; N, 2.97

Found : C, 56.08; H, 4.56; N, 2.98.

2) (4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-4- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] ベンジル} -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 t e r t -ブチル

10 (4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-4- {3- [(トリフルオロメチル) チオ] ベンジル} -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 t e r t -ブチル (1. 0 g, 2. 12ミリモル) のアセトニトリル (100m1) 溶液に過よう素酸ナトリウム (1. 36 g, 6. 36ミリモル) の水溶液 (50m1) を加えた。反応液を10分攪拌後、塩化ルテニウム (41mg, 0. 21ミリモル) を加え、終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水 (100m1) を加え、酢酸エチル (200m1 × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (0. 93 g, 87%)を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.54 (9H, s), 2.76 (1H, dd, J = 14.6, 9.2 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.6, 4.0 Hz), 4.78-4.92 (1H, m), 5.70 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.90-7.20 (5H, m), 7.30-7.44 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.2 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1817, 1725, 1611, 1514.

mp 158-159°C

Anal. Calcd for C₂₂H₂₁NO₆SF₄: C, 52.48; H, 4.20; N, 2.78; F, 15.09; S, 6.37
25 Found : C, 52.51; H, 4.00; N, 2.55; F, 15.06; S, 6.40.

3) (1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- {3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] ベンジル} エチルカルバミン酸 t e r t -ブチル

(4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-4- {3- [(トリ

フルオロメチル) スルホニル] ベンジル} -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸
tert-ブチル (0. 90 g, 1. 79ミリモル) のメタノール (10 ml) 溶
液に0. 5規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (10. 8 ml, 5. 40ミリ
モル) を加え室温で30分攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル
5 (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マ
グネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目
的物 (0. 72 g, 84%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31 (9H, s), 2.74-3.00 (3H, m), 3.96-4.16 (1H, m), 4.69 (1H,
d, J = 8.4 Hz), 4.95 (1H, s), 7.02-7.14 (2H, m), 7.32-7.44 (2H, m), 7.50-7.64
10 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 6.6 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1694, 1510, 1368.

mp 152-153°C

Anal. Calcd for C₂₁H₂₃NO₅SF₄: C, 52.83; H, 4.86; N, 2.93

Found : C, 52.67; H, 4.74; N, 2.97.

15 実施例 280

N- { (1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- { 3-
[(トリフルオロメチル) スルホニル] ベンジル} エチル} -6, 7-ジヒドロ-5
H-ベンゾ [a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド
1) (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- { 3- [(ト
リフルオロメチル) スルホニル] フェニル} プロパン-1-オール
(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- { 3- [(ト
リフルオロメチル) スルホニル] ベンジル} エチルカルバミン酸 tert-ブチル
(620 mg, 1. 30ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、0°Cで
10分攪拌した。反応液を濃縮後、飽和重曹水を加え、酢酸エチル (30 ml × 2)
20 で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧
留去し目的物 (0. 52 g, 100%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.55 (1H, dd, J = 13.8, 9.9 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 13.8, 3.0
Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 4.63 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.02-7.12 (2H, m), 7.30-7.42
(2H, m), 7.52-7.70 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.4 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1603, 1508, 1431, 1366.

2) N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{3-[トリフルオロメチル]スルホニル]ベンジル}エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a] [7] アンヌレン-1-カルボキサミド

5 (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-{3-[トリフルオロメチル]スルホニル]フェニル}プロパン-1-オール(260mg, 0.69ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(130mg, 0.69ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(198mg, 1.03ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(105mg, 0.69ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1)で精製し、

15 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(252mg, 67%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.90-2.06 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 5.04 (1H, s), 5.82-5.98 (2H, m), 6.13 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 7.4, 1.8 Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.52-7.64 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.81 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 7.8 Hz).

IR ν max^{KBr}cm⁻¹: 1638, 1508, 1449, 1366.

mp 156-157°C

Anal. Calcd for C₂₈H₂₅N₃OSF₄: C, 61.42; H, 4.60; N, 2.56

Found : C, 61.25; H, 4.57; N, 2.57.

25 実施例281

4-フルオロ-N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-{3-[トリフルオロメチル]スルホニル]ベンジル}エチル)-1-ナフトアミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-{3-[トリ

フルオロメチル) スルホニル] フェニル} プロパン-1-オール (260 mg, 0.69ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (131 mg, 0.69ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (198 mg, 1.03ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (105 mg, 0.69ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1 - 2 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (218 mg, 58%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.84-3.20 (3H, m), 4.70-4.86 (1H, m), 5.09 (1H, s), 6.10 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.96-7.24 (4H, m), 7.40-7.62 (5H, m), 7.64-7.80 (2H, m), 7.84-7.94 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 7.6 Hz).

IR ν _{max}^{KBr} cm⁻¹: 1642, 1626, 1601, 1514, 1369.

mp 157-158°C

Anal. Calcd for C₂₁H₂₀NO₄SF₆: C, 59.01; H, 3.67; N, 2.55

Found : C, 58.88; H, 3.64; N, 2.53.

実施例 282

N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロポキシベンジル) エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-イソプロピルオキシ安息香酸エチル

3-ヒドロキシ安息香酸エチル (15.2 g, 0.10モル) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、臭化イソプロピル (12.1 ml, 0.13モル) とヨウ化ナトリウム (19.5 g, 0.13モル) を加えて70°Cで15時間攪拌した。反応液に水 (500 ml) を加えて酢酸エチル (500, 200 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1) で精製して、目的物 (12.4 g, 64%) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35(6H, d, J = 6.2 Hz), 3.90(3H, s), 4.55-4.65(1H, m), 7.07(1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.33(1H, t, J = 8.2 Hz), 7.50-7.70(2H, m).

2) 3-イソプロピルオキシベンジルアルコール

3-イソプロピルオキシ安息香酸エチル (12.0 g, 61.8 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、氷冷下水素化リチウムアルミニウム (3.52 g, 92.7 ミリモル) を少量ずつ加えた。室温で1時間攪拌した後、氷冷下で水 (10 ml) を加えて分解した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製して、目的物 (10.0 g, 97%) を油状物として得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34(6H, d, J = 6.4 Hz), 4.50-4.65(1H, m), 4.66(1H, d, J = 6.2 Hz), 6.78-6.90(1H, m), 6.90-7.00(2H, m), 7.26(1H, t, J = 8.2 Hz).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

3-イソプロピルオキシベンジルアルコール (7.31 g, 44 ミリモル) の酢酸エチル (50 ml) 溶液に、氷冷下塩化メタンスルホニル (3.56 ml, 46 ミリモル) とトリエチルアミン (6.69 ml, 48 ミリモル) を加えて室温で2.5時間攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去し、メシレートを得た。

3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (8.41 g, 40 ミリモル) のジメトキシエタン (50 ml) 溶液に、氷冷下水素化ナトリウム (1.60 g, 60%油性, 40 ミリモル) を加えて1時間攪拌した。これに上で得たメシレートのジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、室温で10時間攪拌した。反応液に水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1-5:1) で精製して、目的物 (12.5 g, 87%) を得た。

IR ν max^{Neat cm⁻¹}: 1736, 1688, 1599, 1508, 1258, 1233, 1157.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.13(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30(6H, d, J = 6.2 Hz), 3.28(2H, d, J = 7.4 Hz), 4.15(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.57(1H, d, J = 7.8 Hz), 4.40-4.60(1H, m), 6.60-6.80(3H, m), 7.00-7.25(3H, m), 7.90-8.10(2H, m).

4) (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]プロパン酸エチル
無水塩化亜鉛 (9. 12 g, 67. 0ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml)
1) 懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム (5. 07 g, 134ミリモル) を少量ずつ加えて、2時間攪拌した。不溶物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を氷冷し、これに3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (12. 0 g, 33. 5ミリモル) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液を加えた。室温で2時間攪拌した後、再び氷冷し、1規定塩酸で反応を止めた。混合物を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製して、目的物 (10 g, 83%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat cm}^{-1}}$: 1728, 1603, 1510, 1260, 1157.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30 (6H, d, J = 6.2 Hz), 2.80-3.00 (4H, m), 3.89 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.40-4.60 (1H, m), 5.01 (1H, s), 6.58-6.75 (3H, m), 6.98-7.20 (3H, m), 7.30-7.45 (2H, m).

5) (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]プロパン酸
(2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (9. 8 g, 27. 2ミリモル)
20 のメタノール (50 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (27. 2 ml, 54. 4ミリモル) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に6規定塩酸 (100 ml) を加えて酸性とした後、酢酸エチル (200, 100 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサンから結晶化させて、目的物 (7. 44 g, 82%) を得た。

25 mp 101-102°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1694, 1514, 1451, 1292, 1260, 1229, 1152, 1119.

Anal. Calcd for C₁₉H₂₁FO₄ (MW332.37)

Calcd: C, 68.66; H, 6.37

Found: C, 68.52; H, 6.37

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (6H, d, J = 6.2 Hz), 2.80-3.15 (3H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.55-6.80 (3H, m), 6.95-7.20 (3H, m), 7.30-7.45 (2H, m).

6) (4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -4- [3- (イソプロピルオキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

- 5 (2 R S, 3 R S) -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2- [3- (イソプロピルオキシ) ベンジル] プロパン酸 (7. 14 g, 21. 5ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液にアジ化ジフェニルホスホリル (6. 0 ml, 27. 9ミリモル) とトリエチルアミン (4. 19 ml, 30. 1ミリモル) を加えて室温で1時間攪拌した。その後、5時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮し、
- 10 飽和重曹水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1-2 : 1) で精製して、目的物 (14. 7 g, 91%) を得た。

mp 114-115°C

15 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1738, 1582, 1514, 1385, 1248, 1227, 1157.

Anal. Calcd for C₁₉H₂₀FNO₃ (MW329. 36)

Calcd: C, 69. 29; H, 6. 12; N, 4. 25

Found: C, 69. 27; H, 6. 16; N, 4. 26.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.05-2.35 (2H, m), 4.15-4.60 (1H, m), 4.96 (1H, brs), 5.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.50-6.65 (2H, m), 6.70-6.80 (1H, m), 7.00-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (2H, m).

- 7) (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- [3- (イソプロピルオキシ) フェニル] -1-プロパノール
- (4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -4- [3- (イソプロピルオキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (5. 85 g, 17. 8ミリモル) のエタノール (30 ml) 溶液に、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (8. 9 ml, 71. 0ミリモル) を加えて5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサン-ジエチルエーテ

ルから結晶化させて、目的物（5.0 g, 93%）を得た。

mp 98-99°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 3364, 1605, 1582, 1508, 1252, 1211, 1154, 1044.

Anal. Calcd for C₁₈H₂₂FN₂ (MW303.37)

5 Calcd: C, 71.26; H, 7.31; N, 4.62

Found: C, 71.30; H, 7.46; N, 4.55.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32(6H, d, J = 6.0 Hz), 2.28(1H, dd, J = 13.6, 10.2 Hz), 2.73(1H, dd, J = 13.6, 3.0 Hz), 3.20-3.40(1H, m), 4.45-4.60(1H, m), 4.67(1H, d, J = 4.8 Hz), 6.60-6.80(3H, m), 7.00-7.45(5H, m).

10 8) N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロポキシベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(イソプロピルオキシ)フェニル]-1-プロパノール(0.46 g, 1.5ミリモル)と6,

15 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(0.34 g, 1.8ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.36 g, 2.1ミリモル)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.32 g, 2.1ミリモル)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に水(100 ml)を加えて酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、目的物(0.55 g, 77%)を結晶として得た。

mp 161-162°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 3274, 1638, 1510, 1258, 1225, 833.

25 Anal. Calcd for C₃₀H₃₂FN₃ (MW473.58)

Calcd: C, 76.08; H, 6.81; N, 2.96

Found: C, 76.10; H, 6.73; N, 2.89.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30(6H, d, J = 6.0 Hz), 1.90-2.10(2H, m), 2.10-2.30(2H, m), 2.60-2.80(2H, m), 2.96(1H, dd, J = 14.0, 4.4 Hz), 4.10(1H, d, J = 4.4

Hz), 4.40-4.60(1H, m), 4.60-4.80(1H, m), 5.00-5.10(1H, m), 5.66(1H, d, J = 7.8 Hz), 5.90-6.00(1H, m), 6.40(1H, d, J = 11.8 Hz), 6.65-6.85(3H, m), 6.95-7.25(7H, m), 7.35-7.50(2H, m).

実施例 283

5 4-フルオロ-N- [(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロポキシベンジル)エチル]-1-ナフトアミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(イソプロピルオキシ)フェニル]-1-プロパノール(0.46g, 1.5ミリモル)と4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸(0.34g, 1.8ミリモル)のアセトニ

10 トリル(20m1)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.36g, 2.1ミリモル)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.32g, 2.1ミリモル)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に水(100m1)を加えて酢酸エチル(100m1×2)で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=10:1)で精製して、目的物(0.65g, 91%)を結晶として得た。

mp 190-191°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 3281, 1640, 1624, 1539, 1514, 1256, 1229.

Anal. Calcd for $C_{29}H_{27}F_2NO_3$ (MW475.53)

20 Calcd: C, 73.25; H, 5.72; N, 2.95

Found: C, 72.87; H, 5.57; N, 2.84.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3-\text{DMSO}-d_6$ (1drop)) δ : 1.26(6H, d, J = 6.0 Hz), 2.70-3.00(2H, m), 4.40-4.60(1H, m), 4.65-4.85(1H, m), 4.95-5.10(2H, m), 6.70-6.85(3H, m), 6.85-7.60(10H, m), 7.74(1H, d, J = 6.8 Hz), 8.06(1H, d, J = 7.6 Hz).

実施例 284

4-フルオロ-N- [(1R S, 2S R)-1-(3-tert-ブチルオキシベンジル)エチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-ナフトアミド

1) 3-tert-ブチルオキシ安息香酸エチル

3-ヒドロキシ安息香酸エチル(20g, 0.13モル)のジクロロメタン(2

0.0m1) 溶液に、イソブテン(約30g)と濃硫酸(0.5m1)を加えて2日間放置した。反応液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して、目的物(17.3g, 63%)を油状物として得た。

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.37(9H, s, Bu^t), 3.91(3H, s), 7.15-7.25(1H, m), 7.33(1H, t, J = 7.9 Hz), 7.65-7.70(1H, m), 7.76(1H, d, J = 7.9 Hz).

2) 3-tert-ブチルオキシベンジルアルコール

3-tert-ブチルオキシ安息香酸エチル(16.7g, 80ミリモル)のテトラヒドロフラン(100m1)溶液に、氷冷下水素化リチウムアルミニウム(4.

10 12.55g, 120ミリモル)を少量ずつ加えた。室温で1時間攪拌した後、氷冷下で水(10m1)を加えて分解した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1-2:1)で精製して、目的物(12.8g, 88%)を油状物として得た。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.35(9H, s, Bu^t), 4.66(2H, d, H=6.0 Hz), 6.93(1H, m), 7.00(1H, brs), 7.07(1H, d, J = 7.4 Hz), 7.25(1H, t, J = 7.4 Hz).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-3-オキソプロパン酸エチル

3-tert-ブチルオキシベンジルアルコール(10.8g, 60ミリモル)の酢酸エチル(100m1)溶液に、氷冷下塩化メタンスルホニル(4.88m1, 20 63ミリモル)とトリエチルアミン(9.2m1, 66ミリモル)を加えて室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去し、メシレートを得た。

25 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル(12.6g, 60ミリモル)のジメトキシエタン(100m1)溶液に、氷冷下水素化ナトリウム(2.4g, 60%油性, 60ミリモル)を加えて10分間攪拌した。これに上で得たメシレートのジメトキシエタン(20m1)溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液に水(200m1)を加えて酢酸エチル(200m1×2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して、目的物(20.1g, 90%)を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat cm}^{-1}}$: 1740, 1686, 1599, 1508, 1485, 1366, 1233, 1152.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13(3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.28(9H, s, Bu^t), 3.29(2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.10 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.56(1H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.67–6.90(2H, m), 6.95(1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.05–7.20(3H, m), 7.90–8.05(2H, m).

5 4) (2RS, 3RS)-2-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル

無水塩化亜鉛 (8. 17 g, 60ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム (4. 54 g, 120ミリモル) を少量ずつ加えて、2時間攪拌した。不溶物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を氷冷し、これに3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-3-オキソプロパン酸エチル (10. 8 g, 30ミリモル) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液を加えた。室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し、水で反応を止めた。混合物を5%硫酸水素カリウム水溶液と水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製して、目的物 (8. 9 g, 79%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat cm}^{-1}}$: 1728, 1605, 1510, 1260, 1225, 1179, 1154.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93(3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.31(9H, s, Bu^t), 2.90–3.05(3H, m), 3.87(2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.95–5.10(1H, m), 6.70–6.80(1H, m), 6.80(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.00–7.20(3H, m), 7.30–7.45(2H, m).

5) (4RS, 5SR)-4-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル (8. 8 g, 23. 5ミリモル) のメタノール (100 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (23. 5 ml, 47ミリモル) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液 (100 ml) を加えて酸性とした後、酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサンから結晶化させて、(2RS, 3RS)-2-[3-(tert-ブチルオ

キシ) ベンジル] -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロパン酸を得た。

上で得た化合物のテトラヒドロフラン(150ml)溶液にアジ化ジフェニルホスホリル(6.57ml, 30.6ミリモル)とトリエチルアミン(4.59ml, 32.9ミリモル)を加えて室温で1時間攪拌した。その後、2時間加熱還流した
5 後、反応液を減圧濃縮し、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml)で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1-2:1)
で精製して、目的物(6.92g, 86%)を得た。

mp 131-132°C

10 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1742, 1603, 1514, 1364, 1240, 1223, 1148.

Anal. Calcd for C₂₀H₂₂FNO₃ (MW343.40)

Calcd: C, 69.95; H, 6.46; N, 4.08

Found: C, 69.96; H, 6.38; N, 4.11.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.33(9H, s, Bu^t), 2.10-2.40(2H, m), 4.15-4.30(1H, m), 4.91(1H,
15 brs), 5.79(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.60-6.80(2H, m), 6.80-6.95(1H, m),
7.05-7.25(3H, m), 7.30-7.50 (2H, m).

6) (1R S, 2S R) -2-アミノ-3-[3-(tert-ブチルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール
20 (4R S, 5S R) -4-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(6.6g, 19.2ミリモル)のエタノール(30ml)溶液に、8規定水酸化ナトリウム水溶液(9.6m
l, 76.9ミリモル)を加えて4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水(150ml)を加えて酢酸エチル(200ml)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサン-ジエチルエーテル
25 から結晶化させて、目的物(5.86g, 96%)を得た。

mp 132-133°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 3362, 3295, 1601, 1582, 1507, 1485, 1363, 1208, 1152, 1036.

Anal. Calcd for C₁₉H₂₄FNO₂ (MW317.40)

Calcd: C, 71.90; H, 7.62; N, 4.41

Found: C, 71.69; H, 7.65; N, 4.35.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.33(9H, s, Bu^t), 2.29(1H, dd, J = 14.0, 10.2 Hz), 2.74(1H, dd, J = 14.0, 3.0 Hz), 3.20-3.35(1H, m), 4.66(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.75-6.90(3H, m), 7.70-7.25 (3H, m), 7.30-7.45(2H, m).

5 7) 4-フルオロ-N- [(1R S, 2S R) -1- (3-tert-ブチルオキシベンジル) エチル] -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-ナフトアミド (1R S, 2S R) -2-アミノ-3- [3- (tert-ブチルオキシ) フェニル] -1- (4-フルオロフェニル) -1-プロパノール (1. 59 g, 5.0ミリモル) と4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (1. 14 g, 6.0ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (1. 20 g, 7.0ミリモル) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1. 07 g, 7.0ミリモル) を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (150 ml) で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:酢酸エチル=10:1) で精製して、目的物 (2. 27 g, 93%) を結晶として得た。

mp 180-181°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 3420, 3312, 1644, 1539, 1508, 1223, 1150.

Anal. Calcd for C₃₀H₂₉F₂N₃ (MW489.55)

20 Calcd: C, 73.60; H, 5.97; N, 2.86

Found: C, 73.61; H, 6.00; N, 2.76.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.28(9H, s, Bu^t), 2.73(1H, dd, J = 14.1, 10.6 Hz), 3.03(1H, dd, J = 14.4, 4.4 Hz), 3.90(1H, d, J = 3.6 Hz), 4.70-4.90(1H, m), 5.00-5.15(1H, m), 5.85(1H, brd, J = 4.4 Hz), 6.80-7.30(8H, m), 7.4-7.60(4H, m), 7.83(1H, d, J = 8.0 Hz), 8.08(1H, d, J = 7.2 Hz).

実施例285

N- [(1R S, 2S R) -1- (3-tert-ブチルオキシベンジル) エチル] -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R) -2-アミノ-3-[3-(tert-ブチルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール(0.48 g, 1.5ミリモル)と6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(0.34 g, 1.8ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.36 g, 2.1ミリモル)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.32 g, 2.1ミリモル)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に水(100 ml)を加えて酢酸エチル(150 ml)で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1:3:1)で精製して、目的物(0.63 g, 86%)を結晶として得た。

mp 149-150°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 3303, 1638, 1537, 1512, 1443, 1256, 1225, 1150, 1032.

Anal. Calcd for C₃₁H₃₄FNO₃ (MW487.61)

Calcd: C, 76.36; H, 7.03; N, 2.87

15 Found: C, 76.29; H, 7.20; N, 2.80.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.30(9H, s, Bu^t), 1.90-2.10(2H, m), 2.10-2.30(2H, m), 2.60-2.80(2H, m), 2.96(1H, dd, J = 7.3, 4.4 Hz), 4.06(1H, d, J = 4.0 Hz), 4.60-4.80(1H, m), 5.01(1H, t, J = 3.7 Hz), 5.65(1H, brd, J = 8.0 Hz), 5.90-6.05(1H, m), 6.25(1H, d, J = 11.4 Hz), 6.78-7.30(9H, m), 7.30-7.50(2H, m).

実施例286

4-フルオロ-N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-ヒドロキシベンジル)エチル]-1-ナフトアミド

4-フルオロ-N-[(1R S, 2S R) -1-(3-tert-ブチルオキシベンジル)エチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-ナフトアミド(0.30 g, 0.61ミリモル)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液にトリフルオロ酢酸(5 ml)を加えて、50°Cで2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=5:1)で精製して、目的物(0.18 g, 68%)を結晶として得た。

mp 179-180°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1644, 1601, 1537, 1512, 1262, 1231, 1157, 1053.

Anal. Calcd for $C_{26}H_{21}F_2NO_3$ (MW433.45)

Calcd: C, 72.05; H, 4.88; N, 3.23

5 Found: C, 71.61; H, 5.14; N, 3.07.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50-2.75 (2H, m), 3.10-3.30 (1H, m), 4.30-4.55 (1H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 5.73 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.60-6.75 (3H, m), 7.00-7.70 (9H, m), 7.99 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.25-8.40 (1H, m), 9.21 (1H, s).

実施例 287

10 N- [(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸ベンジル

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.278 g (0.

15 769ミリモル)と炭酸水素ナトリウム 0.13 g (1.54ミリモル)をテトラヒドロフラン 1.0 ml 中で搅拌しながら室温でクロロ炭酸ベンジル 0.12 ml (0.85ミリモル)を、そのまま 3 時間搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗净、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサ

20 シより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.344 g 収率 90%

mp 136-137°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.64-2.91 (3H, m), 4.09-4.20 (1H, m), 4.82 (1H, br d, $J = 9.2$ Hz), 4.85-5.04 (3H, m), 5.88 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 6.96-7.09 (5H, m), 7.21-7.39 (8H, m); IR (KBr) 3326, 1692, 25 1545, 1198, 1115 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{25}H_{22}F_5NO_4$: C, 60.61; H, 4.48; N, 2.83.

Found: C, 60.81; H, 4.53; N, 2.99.

実施例 288

N- [(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 6-ジメチ

ル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) (E)-4, 4-ジメチル-5-フェニル-2-ペンタン酸エチル

60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 17. 8 g (44.5ミリモル)
をトルエン 300 ml 中に懸濁し、ジエチルホスホノ酢酸エチル 99. 8 g (44.5ミリモル) のトルエン 50 ml 溶液を室温で加え、30分間攪拌した。これに 2, 2-ジメチル-3-フェニルプロパナール (Tetrahedron Lett., 1273-1275 (1973) 参照) 60. 16 g (370. 8ミリモル) のトルエン 50 ml 溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1-9/1)、目的物を得た。
無色液体 収量 55. 97 g 収率 65%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.06 (6H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.66 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.63 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.03 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.06-7.10 (2H, m), 7.20-7.38 (3H, m); IR (neat) 2963, 1717, 1310, 1167, 1038, 702 cm⁻¹

2) 4, 4-ジメチル-5-フェニルペンタン酸エチル

(E)-4, 4-ジメチル-5-フェニル-2-ペンタン酸エチル 55. 97 g (240. 9ミリモル) のエタノール 150 ml 溶液を 10%パラジウム/炭素 (50% 含水) 5 g を触媒として、室温常圧で一晩水素添加した。反応液の触媒をろ別し、触媒はエタノールで洗浄した。集めたろ液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 45. 47 g 収率 81%

25 ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.86 (6H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.56-1.64 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 2.51 (2H, s), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.20-7.32 (3H, m); IR (neat) 2961, 1736, 1171, 704 cm⁻¹

3) 4, 4-ジメチル-5-フェニルペンタン酸

4, 4-ジメチル-5-フェニルペンタン酸エチル 45. 47 g (194. 0ミリ)

モル)、水酸化ナトリウム 15.5 g (388ミリモル)、水 200 ml、メタノール 200 ml、テトラヒドロフラン 100 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水で希釈した。これをジエチルエーテルで洗浄した後、濃塩酸で酸性にし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(酢酸エチル)、目的物を得た。

5 無色液体 収量 38.35 g 収率 96%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.88 (6H, s), 1.57-1.65 (2H, m), 2.35-2.43 (2H, m), 2.52 (2H, s), 7.10-7.15 (2H, m), 7.21-7.32 (3H, m); IR (neat) 3100-2850, 10 1715, 1452, 1416, 1302, 702 cm⁻¹

4) 8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オン

11 4, 4-ジメチル-5-フェニルペンタン酸 38.30 g (185.7ミリモル)、N, N-ジメチルホルムアミド 0.1 ml のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液に室温で塩化オキザリル 24.3 ml (279ミリモル) を滴下した後、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧留去し、酸塩化物を黄色液体として得た。塩化アルミニウム 49.5 g (371ミリモル) の塩化メチレン 250 ml 懸濁液を攪拌しながら、これに上で得た酸塩化物の塩化メチレン 800 ml 溶液を 2 日間かけて滴下した。反応液を氷冷しながら、水を加えて反応を止めた。混合物の塩化メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-6/1)、目的物を得た。

16 黄色液体 収量 29.55 g 収率 85%

25 ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.02 (6H, s), 1.45-1.51 (2H, m), 2.62 (2H, s), 2.63-2.69 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 1.0 Hz, 7.2 Hz), 7.31 (1H, dt, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz), 7.43 (1H, dt, J = 1.6 Hz, 7.5 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.4 Hz); IR (neat) 2953, 2928, 1682, 1601, 1468, 1289, 770 cm⁻¹

5) 8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロ

ヘプテン-5-オール

8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプ
テン-5-オール 29.20 g (155.1ミリモル) のメタノール 150 ml 溶液に、
氷冷下、水素化ほう素ナトリウム 5.87 g (155ミリモル) を少しづつ加えた
5 後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集
めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を
シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 9 /
1 - 6 / 1) 、目的物を得た。

黄色液体 収量 28.96 g 収率 98%

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.72 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.54-1.97 (4H, m),
1.78 (1H, d, J = 4.0 Hz), 2.67 (2H, br s), 4.85-4.93 (1H, m), 7.02 (1H, dd,
 J = 1.6 Hz, 7.2 Hz), 7.11-7.23 (2H, m), 7.42 (1H, d, J = 7.0 Hz); IR (neat)
3353, 2951, 2928, 1456, 1044, 756 cm^{-1}
- 15 6) 4-(ヒドロキシメチル)-8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-
5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール
- 8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプ
テン-5-オール 28.72 g (150.9ミリモル) と N, N, N', N' -テ
ラメチルエチレンジアミン 50.1 ml (332ミリモル) のヘキサン 200 ml
溶液に、氷冷下で 1.6 Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 208 ml (332
20 ミリモル) を滴下した後、35°C で一晩攪拌した。反応混合物を -78°C に冷却し
た後、碎いたドライアイス 50 g を加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液
を水で希釈した後、濃塩酸で酸性にし、酢酸エチルで 3 回抽出した。集めた有機層
を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 6 / 1) に通し、7, 7
25 -ジメチル-7, 8, 9, 9a-テトラヒドロシクロヘpta [c d] [2] ベンゾフ
ラン-2 (6 H)-オンの粗生成物 (31.00 g) を黄色の湿った固体として得た。
水素化リチウムアルミニウム 5.73 g (151ミリモル) のテトラヒドロフラン
200 ml 懸濁液に、氷冷下、上で得た固体のテトラヒドロフラン 100 ml 溶
液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水 6 ml、15% 水酸

化ナトリウム水溶液 6 m l、水 1 5 m l を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で 2 時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン／酢酸エチル=6
5 / 1-1 / 2)、ヘキサンより結晶化して目的物を得た。

白色結晶 収量 1.9. 15 g 収率 58%

mp 107-108°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.76 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.16-1.28 (1H, m), 1.68-1.82 (1H, m), 1.91-2.03 (2H, m), 2.30 (1H, d, J = 13.6 Hz), 2.63 (1H, br t, J = 5.3 Hz), 2.93 (1H, br s), 3.22 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 5.3 Hz, 11.9 Hz), 4.85 (1H, dd, J = 5.7 Hz, 11.9 Hz), 5.24-5.32 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.08-7.17 (2H, m); IR (KBr) 3312, 2951, 1402, 1016, 997, 762 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₄H₂₀O₂: C, 76.33; H, 9.15. Found: C, 76.37; H, 9.28.

7) 4-[[(tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]-8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール

4-(ヒドロキシメチル)-8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール 1.8. 87 g (85.65ミリモル)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン 0.5 g、トリエチルアミン 1.4. 3 m l (1.03ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 m l 溶液に、室温で tert-ブチルジメチルクロロシラン 1.4. 2 g (94.2ミリモル) を加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン／酢酸エチル=1.5 / 1-9 / 1)、目的物を得た。

無色液体 収量 2.8. 90 g 収率 100%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.08 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.76 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.99 (3H, s), 1.16-1.30 (1H, m), 1.67-1.80 (1H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 2.30 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.02 (1H, br s), 3.23 (1H, d, J = 14.0 Hz),

4.64 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.94 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.23-5.31 (1H, m),
6.98-7.04 (1H, m), 7.06-7.15 (2H, m); IR (neat) 3391, 2951, 2928, 2857, 1470,
1254, 1076, 837, 775 cm⁻¹

8) t e r t -ブチル (6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シ
5 クロヘプテン-1-イルメトキシ) ジメチルシラン

4- [[[t e r t -ブチル (ジメチル) シリル] オキシ] メチル] -8, 8-ジメ
チル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール
28. 90 g (86. 38ミリモル)、トリエチルアミン24. 1m1 (173ミ
リモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン1. 06 g (8. 64ミリモル) の
10 アセトニトリル100m1溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド14. 8 g (1
30ミリモル) のアセトニトリル10m1溶液を氷冷下滴下した。これに塩化リチ
ウム5. 49 g (130ミリモル) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を水に
注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、
溶媒を減圧留去した。得られた残留物をN, N-ジメチルホルムアミド100m1
15 にとかし1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン25. 8m1 (1
73ミリモル) を加え、80℃で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで
2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。
得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/
酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。

20 淡黄色液体 収量10. 25 g 収率38%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.09 (6H, s), 0.94 (9H, s), 1.01 (6H, s), 1.65
(2H, d, J = 7.0 Hz), 2.32 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.25 (1H, td, J = 7.0 Hz,
10.7 Hz), 6.64 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 (1H,
t, J = 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.0 Hz); IR (neat) 2953, 2928, 1464, 1256,
25 1111, 1074, 837, 775 cm⁻¹

9) 6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-
イルメタノール

t e r t -ブチル (6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロ
ヘプテン-1-イルメトキシ) ジメチルシラン7. 306 g (23. 08ミリモル)

のテトラヒドロフラン 3.0 m l 溶液に室温で 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 27.7 m l (27.7 ミリモル) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1-3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 4.484 g 収率 9.6%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.02 (6H, s), 1.59 (1H, t, J = 5.9 Hz), 1.67 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.35 (2H, s), 4.70 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.32 (1H, td, J = 7.0 Hz, 10.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.11-7.31 (3H, m); IR (neat) 3318, 2951, 1454, 774 cm⁻¹

10) 6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸

6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメタノール 4.429 g (21.90 ミリモル) のアセトン 100 m l 溶液に、氷冷下、無水クロム酸 5.47 g (53.7 ミリモル) と濃硫酸 4 m l を水 15 m l に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を再び氷冷した後、イソプロパノール 20 m l を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で 3 回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

黄色結晶 収量 3.087 g 収率 6.5%

mp 132-134°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.03 (6H, s), 1.66 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.37 (2H, s), 6.33 (1H, dd, J = 7.3 Hz, 10.6 Hz), 7.23 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.3 Hz, 7.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.6 Hz); IR (KBr) 3050-2550, 1682, 1464, 1451, 1308, 1279, 775 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₄H₁₆O₂: C, 77.75; H, 7.46. Found: C, 77.97; H, 7.57.

11) N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,

-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.367 g (1. 016 ミリモル)、6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.22 g (1. 02 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.16 g (1. 02 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.19 g (1. 02 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.443 g 収率 78%

mp 115-116°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.99 (6H, s), 1.64 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.29 (2H, s), 2.79 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 14.6 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.78 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.59-4.68 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 6.13 (1H, td, J = 7.1 Hz, 10.6 Hz), 6.34 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.01-7.14 (7H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.42 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3287, 1638, 1512, 1227, 1200, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₃₀F₅NO₃: C, 66.54; H, 5.40; N, 2.50. Found: C, 66.47; H, 5.46; N, 2.49.

実施例 289

N-[(1R S, 2R S)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン 12.5 g (60.0 ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド 10.7 g (60.0 ミリモル)、2, 2'

-アゾビス(イソブチロニトリル) 30 mg の四塩化炭素 30 mL 溶液を 0.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロミドの粗生成物を淡黄色液体として得た。

3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソプロピオン酸エチル 11.63 g (49.98 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 50 mL 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流动パラフィン懸濁物 2.00 g (50.0 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得た 3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロミドの 1, 2-ジメトキシエタン 10 mL 溶液を室温で加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 12.58 g 収率 57%

mp 49-51°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.27 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 14.1 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 14.1 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.34 (1H, t, J = 7.5 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.04-7.14 (3H, m), 7.23-7.32 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 4.0 Hz); IR (KBr) 1725, 1661, 1434, 1215, 1148, 1132 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₅ClF₄O₄S: C, 49.27; H, 3.45. Found: C, 49.24; H, 3.20.

2) (2R S, 3R S)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 塩化亜鉛 7.76 g (57.0 ミリモル) をジエチルエーテル 150 mL 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 4.31 g (114 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソ-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 12.50 g (28.48 ミリモル) を氷冷下で加

え、室温にて2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-1/1)、目的物を得た。

5 無色液体 収量12.70g 収率100%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.00 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.95-3.09 (3H, m), 3.14 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.96 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.14 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.75 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.79 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.00 (1H, s), 7.06 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.28 (1H, t, J = 7.9 Hz); IR (neat) 3463, 1725, 1451, 1302, 1277, 1198, 1125, 801 cm⁻¹

10 3) (2R S, 3R S)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸

(2R S, 3R S)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 14.

15 27g (32.37ミリモル)、水酸化ナトリウム 2.39g (6.4.7ミリモル)、メタノール 50ml、テトラヒドロフラン 50ml の混合物を室温で6時間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残

20 留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量9.181g 収率69%

mp 105-106°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.03-3.11 (3H, m), 5.15-5.17 (1H, m), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.79 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.01 (1H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3358, 3100-2550, 1692, 1453, 1287, 1204, 1117, 801 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₆H₁₃ClF₄O₄S: C, 46.56; H, 3.17. Found: C, 46.59; H, 3.20.

4) (4R S, 5R S)-5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2R S, 3R S)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-

(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸 8. 996 g (21. 79ミリモル) のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液にトリエチルアミン 3. 65 ml (26. 2ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 6. 60 g (24. 0ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。

褐色液体 収量 8. 480 g 収率 95%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.55 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 14.0 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 13.4 Hz), 4.20-4.31 (1H, m), 5.19 (1H, br s), 5.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 6.87 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 8.2 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.9 Hz); IR (neat) 3274, 1761, 1451, 1196, 1119, 1001 cm⁻¹

5) (1R S, 2R S)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール (4R S, 5R S)-5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 8. 480 g (20. 69ミリモル) と水酸化ナトリウム 3. 31 g (82. 8ミリモル) をエタノール 40 ml-水 3 ml 中で、4時間加熱還流した。反応液を食塩水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APS タイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、目的物を得た。

黄色液体 収量 7. 648 g 収率 96%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.45 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 13.8 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 13.5 Hz), 3.27-3.36 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.1 Hz), 6.78 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8 Hz); IR (neat) 3360-2860, 1586, 1487, 1451, 1302, 1279, 1196, 1121, 801 cm⁻¹

6) N-[(1R S, 2R S)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-

1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 (1R S, 2R S)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[3-(1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0. 582
 5 g (1. 516ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0. 29 g (1. 52ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0. 23 g (1. 52ミリモル)をアセトニトリル 10 mL 中で搅拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0. 29 g (1. 52ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0. 623 g 収率 74%

mp 177-178°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.95-2.07 (2H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 14.6 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.2 Hz), 4.40 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.62-4.76 (1H, m), 5.15 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.96 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.6 Hz), 6.27 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.83 (2H, s), 7.02-7.21 (6H, m), 7.35 (1H, t, J = 7.7 Hz); IR (KBr) 3264, 20 1640, 1537, 1451, 1202, 1117 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₄ClF₄NO₃S: C, 58.54; H, 4.37; N, 2.53. Found: C, 58.29; H, 4.36; N, 2.47.

実施例 290

N-[(1R S, 2S R)-2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 1) 3-(4-プロモフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル
 4-プロモアセトフェノン (80 g, 0. 40モル) とエタノール (1mL)、炭酸ジエチル (350mL) の混合液に水素化ナトリウム (32 g, 60%油性) を氷冷下に少量ずつ加えて室温で4時間搅拌した。反応液を0°Cに冷却し、6規定

塩酸（200m1）を加えて、酢酸エチル（200, 100m1）で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1-5:1）で精製して、目的物（108.9g, 定量的）を油状物として得た。

- 5 IR ν max^{Neat} cm⁻¹: 1742, 1688, 1586, 1424, 1323, 1264, 1200, 1073, 1009.
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (3H \times 3/4, t, J = 7.2 Hz), 1.31 (3H \times 1/4, t, J = 7.2 Hz), 3.96 (2H \times 3/4, s), 4.21 (2H \times 3/4, q, J = 7.2 Hz), 4.27 (2H \times 1/4, q, J = 7.2 Hz), 5.65 (1H \times 1/4, s), 7.50-7.70 (2H \times 5/4, m), 7.75-7.90 (2H \times 3/4, m).

- 2) 3-(4-プロモフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

- 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン（25g, 0.12モル）の酢酸エチル（400m1）溶液に、N-プロモスクシンイミド（21.4, 0.12モル）と2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル（0.2g）を加えて2.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、ジエチルエーテルとヘキサンを加えて不溶物を除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-1-プロモメチルベンゼンを得た。3-(4-プロモフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル（27.1g, 100ミリモル）のジメトキシエタン（150m1）溶液に、氷冷下水素化ナトリウム（4.0g, 60%油性, 0.1モル）を加えて1時間搅拌した。これに上で得た3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-1-プロモメチルベンゼンのジメトキシエタン（20m1）溶液を滴下し、室温で15時間搅拌した。反応液に水（300m1）を加えて酢酸エチル（200m1 \times 2）で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：トルエン=1:2-1:5）で精製し、ヘキサンから結晶化させて、目的物（21.1g, 44%）を得た。

mp 48-49°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1721, 1684, 1588, 1277, 1198, 1134, 845.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₇BrF₄O₄ (MW477.24)

Calcd: C, 50.33; H, 3.96

Found: C, 55.55; H, 3.83

¹H-NMR(CDCI₃) δ : 1.12(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.33(2H, d, J = 8.0 Hz), 4.10(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.55(1H, t, J = 7.0 Hz), 5.89(1H, tt, J = 53.1, 2.2 Hz), 7.00-7.20(3H, m), 7.20-7.35(1H, m), 7.42(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.89(2H, d, J = 8.0 Hz).

3) (2 R S, 3 R S)-3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル
無水塩化亜鉛(11.4 g, 83.8ミリモル)のジエチルエーテル(200 ml)
懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム(6.34 g, 168ミリモル)を少量ずつ加えて、2時間攪拌した。不溶物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を氷冷し、これに3-(4-ブロモフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(20 g, 41.9ミリモル)のジエチルエーテル(50 ml)溶液を加えた。室温で2時間攪拌した後、再び氷冷し、2規定塩酸で反応を止めた。得られた混合物を酢酸エチル(200, 100 ml)で抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1-2:1)で精製して、目的物(20 g, 定量的)を無色油状物として得た。

IR ν max^{Neat}cm⁻¹: 1715, 1590, 1487, 1302, 1279, 1198, 1123, 1011.

¹H-NMR(CDCI₃) δ : 0.95(3H, t, J = 7.2 Hz), 2.90-3.15(4H, m), 3.90(2H, d, J = 7.2 Hz), 5.02(1H, br), 5.89(1H, tt, J = 53.1, 2.8 Hz), 6.90-7.15(3H, m), 7.20-7.40(3H, m), 7.40-7.60(2H, m).

4) (2 R S, 3 R S)-3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸
(2 R S, 3 R S)-3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(19.5 g, 40.7ミリモル)のメタノール(100 ml)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(40.7 ml, 81.4ミリモル)を加えて室温で2.5時間攪拌した。反応液に6規定塩酸(50 ml)を加えて酸性とした後、酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。

残留物をヘキサンから結晶化させて、目的物（16.7 g, 91%）を得た。

mp 85–86°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1696, 1487, 1279, 1206, 1127.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₅BrF₄O₄ (MW451.21)

5 Calcd: C, 47.91; H, 3.35

Found: C, 47.97; H, 3.33

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.85–3.15 (3H, m), 5.06 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.1, 2.8 Hz), 6.90–7.15 (3H, m), 7.20–7.40 (2H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz).

10 5) (4 R S, 5 S R) -5- (4-プロモフェニル) -4- [3- (1, 1, 2, 2 -テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン
 (2 R S, 3 R S) -3- (4-プロモフェニル) -3-ヒドロキシ-2- [3- (1, 1, 2, 2 -テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロパン酸 (16.2 g, 35.9 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液にアジ化ジフェニルホスホリル (10.0 ml, 46.7 ミリモル) とトリエチルアミン (7.0 ml, 50.3 ミリモル) を加えて室温で1時間攪拌した。その後、2時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮し、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸と飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 – 1 : 1) で精製し、析出した結晶をヘキサンを加えて濾取して、目的物 (14.7 g, 91%)を得た。

mp 136–137°C

IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 1738, 1489, 1200, 1125, 848.

Anal. Calcd for C₁₈H₁₄BrF₄NO₃ (MW448.21)

25 Calcd: C, 48.24; H, 3.15; N, 3.13

Found: C, 48.30; H, 2.87; N, 3.14.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.15–2.40 (2H, m), 4.20–4.35 (1H, m), 5.03 (1H, brs), 5.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.2, 2.7 Hz), 6.87 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05–7.15 (1H, m), 7.20–7.40 (3H, m), 7.55–7.65 (2H, m).

- 6) (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1-(4-ブロモフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール
 (4 R S, 5 S R) -5-(4-ブロモフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(14.0 g, 5.31. 2ミリモル)のエタノール(50 ml)溶液に、8規定水酸化ナトリウム水溶液(15.6 ml, 125ミリモル)を加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水(200 ml)を加えて酢酸エチル(200 ml × 2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサン-ジエチルエーテルから結晶化させて、目的物(12.8 g, 97%)を得た。
- 10 mp 84-86°C
 IR ν max^{KBr} cm⁻¹: 3362, 1611, 1588, 1485, 1308, 1196, 1119, 1034, 1007.
 Anal. Calcd for C₁₇H₁₆BrF₄NO₂ (MW422.21)
 Calcd: C, 48.36; H, 3.82; N, 3.32
 Found: C, 48.59; H, 3.57; N, 3.37.
- 15 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.36(1H, dd, J = 13.4, 10.6 Hz), 2.76(1H, dd, J = 13.4, 3.4 Hz), 3.20-3.40(1H, m), 4.65(1H, d, J = 4.8 Hz), 5.91(1H, tt, J = 53.1, 2.8 Hz), 6.99(1H, s), 7.06(2H, t, J = 6.6 Hz), 7.20-7.40(3H, m), 7.51(2H, d, J = 8.6 Hz).
- 7) N-[(1 R S, 2 S R) -2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1-(4-ブロモフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール 5.647 g (13.37ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 2.52 g (13.4ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 2.05 g (13.4ミリモル)をアセトニトリル 40 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 2.56 g (13.4ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通

した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 7. 306 g 収率 92%

mp 184-185°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.95-2.04 (2H, m), 2.16-2.23 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.61-4.70 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 5.92 (1H, td, J = 5.9 Hz, 11.4 Hz), 6.20 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.01 (1H, s), 7.03-7.17 (4H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3260, 1640, 1532, 1487, 1198, 1125 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{BrF}_4\text{NO}_3$: C, 58.80; H, 4.42; N, 2.36. Found: C, 58.75; H, 4.43; N, 2.35.

実施例 291

N-[(1R S, 2S R)-2-(1, 1'-ビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1R S, 2S R)-2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0. 511 g (0. 863 ミリモル)、フェニルボロン酸 0. 16 g (1. 29 ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) 0. 10 g (0. 086 ミリモル)と炭酸ナトリウム 0. 18 g (1. 73 ミリモル)をトルエン 8m l-水 8m l 中で、90°Cで1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0. 269 g 収率 53%

mp 122-123°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.96-2.05 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.6 Hz), 3.06 (1H,

dd, $J = 4.5$ Hz, 14.7 Hz), 3.60 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.72–4.82 (1H, m), 5.11 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 3.0$ Hz, 53.1 Hz), 5.91 (1H, td, $J = 5.4$ Hz, 11.6 Hz), 6.23 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.97–7.17 (6H, m), 7.31–7.64 (10H, m); IR (KBr) 3250, 1634, 1530, 1487, 1285, 5 1194, 1115, 770, 700 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{35}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{NO}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O} \cdot 0.5\text{i-Pr}_2\text{O}$: C, 71.04; H, 5.99; N, 2.18. Found: C, 70.75; H, 5.99; N, 2.23.

実施例 292

N- [(1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-2-[4-(3-チエニル)フェニル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 N- [(1R S, 2S R)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.519 g (0.87 6 ミリモル)、チオフェン-3-ボロン酸 0.17 g (1.31 ミリモル)、テトラ
 15 キス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) 0.10 g (0.088 ミリモル) と炭酸ナトリウム 0.19 g (1.75 ミリモル) をトルエン 8 ml-水 8 ml 中で、90°C で 1 日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/
 20 1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡褐色粉末 収量 0.334 g 収率 64%

mp 178–179°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.92–2.04 (2H, m), 2.14–2.23 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 14.7 Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 4.6$ Hz, 14.4 Hz), 3.63 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.67–4.81 (1H, m), 5.07 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 5.90 (1H, td, $J = 5.0$ Hz, 12.2 Hz), 6.22 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 6.95–7.17 (6H, m), 7.26–7.50 (6H, m), 7.62 (2H, d, $J = 8.2$ Hz); IR (KBr) 3283, 2936, 1640, 1532, 1200, 1123, 783 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{33}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{NO}_3\text{S}$: C,

66.54; H, 4.91; N, 2.35. Found: C, 66.37; H, 4.86; N, 2.28.

実施例 293

N-[(1R,S,2S,R)-2-(2'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 N-[(1R,S,2S,R)-2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.529 g (0.89
 3ミリモル)、2-クロロフェニルボロン酸 0.42 g (2.68ミリモル)、テ
 10 トロキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.20 g (0.18ミリ
 モル)と炭酸ナトリウム 0.38 g (3.58ミリモル)をトルエン 8 ml-水 8
 ml 中で、90°Cで2日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出
 した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシ
 リカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-
 15 1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.203 g 収率 36%

mp 172-173°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H,
 m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 3.07 (1H,
 dd, J = 4.5 Hz, 14.7 Hz), 3.62 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 5.11
 20 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz,
 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.6 Hz), 6.25 (1H, d, J = 11.7 Hz),
 6.96-7.16 (6H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.46-7.54 (5H, m); IR (KBr) 3753, 3233,
 3061, 1640, 1306, 1198, 1123, 1030, 762 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₃₀ClF₄NO₃:
 C, 67.36; H, 4.85; N, 2.24. Found: C, 66.99; H, 5.05; N, 2.08.

実施例 294

N-[(1R,S,2S,R)-2-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 N-[(1R,S,2S,R)-2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-

- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド0.500g(0.844ミリモル)、4-クロロフェニルボロン酸0.26g(1.69ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)0.20g(0.17ミリモル)と炭酸ナトリウム0.27g(2.53ミリモル)をトルエン10mL水中で、90°Cで2日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
- 10 淡褐色結晶 収量0.136g 収率26%
 mp 167-168°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.9 Hz), 3.63 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.71-4.79 (1H, m), 5.11 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.90 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.96-7.16 (6H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.50-7.59 (6H, m); IR (KBr) 3289, 2932, 1638, 1530, 1487, 1204, 1123, 1096, 818 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₃₀ClF₄NO₃: C, 67.36; H, 4.85; N, 2.24. Found: C, 67.37; H, 4.87; N, 2.15.
- 20 実施例295
 N-[(1R S, 2S R) -2- (3' -クロロ [1, 1' -ビフェニル] -4-イル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 N-[(1R S, 2S R) -2- (4-プロモフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド0.500g(0.844ミリモル)、3-クロロフェニルボロン酸0.26g(1.69ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)0.20g(0.17ミリモル)と炭酸ナトリウム0.27g(2.53ミリモル)をトルエン10mL水中で、90°Cで2日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
- 25 淡褐色結晶 収量0.136g 収率26%
 mp 167-168°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.9 Hz), 3.63 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.71-4.79 (1H, m), 5.11 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.90 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.96-7.16 (6H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.50-7.59 (6H, m); IR (KBr) 3289, 2932, 1638, 1530, 1487, 1204, 1123, 1096, 818 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₃₀ClF₄NO₃: C, 67.36; H, 4.85; N, 2.24. Found: C, 67.37; H, 4.87; N, 2.15.

10 m l 中で、90°Cで2日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 淡褐色結晶 収量0. 165 g 収率31%

mp 131-132°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.4 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.7 Hz), 3.66 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.70-4.79 (1H, m), 5.11 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.98-7.17 (6H, m), 7.28-7.43 (3H, m), 7.46-7.60 (6H, m); IR (KBr) 3270, 2938, 1640, 1514, 1200, 1125, 783 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₃₀C1F₄NO₃: C, 67.36; H, 4.85; N, 2.24. Found: C, 67.42; H, 4.80; N, 2.10.

実施例 296

15 N-[(1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(2'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド N-[(1R S, 2S R)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド0. 530 g (0. 89 5ミリモル)、2-メトキシフェニルボロン酸0. 20 g (1. 34ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0) 0. 10 g (0. 089 ミリモル)と炭酸ナトリウム0. 19 g (1. 79ミリモル)をトルエン8m l-水8m l中で、90°Cで1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量0. 307 g 収率55%

mp 148–150°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.95–2.05 (2H, m), 2.16–2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.9 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.7 Hz), 3.48 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.82 (3H, s), 4.74–4.82 (1H, m), 5.09 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.2 Hz), 6.24 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.97–7.18 (8H, m), 7.28–7.36 (3H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3264, 2938, 1638, 1528, 1487, 1275, 1190, 1117, 762 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{NO}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 69.38; H, 5.40; N, 2.25. Found: C, 69.11; H, 5.33; N, 2.05.

10 実施例 2 9 7

N-[(1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(4'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド N-[(1R S, 2S R)-2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.500 g (0.844 ミリモル)、4-メトキシフェニルボロン酸 0.26 g (1.69 ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.20 g (0.17 ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.27 g (2.53 ミリモル)をトルエン 1.0 mL 中で、90°Cで1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.310 g 収率 59%

mp 162–163°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.94–2.03 (2H, m), 2.15–2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.7 Hz), 3.54 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.86 (3H, s), 4.73–4.81 (1H, m), 5.09 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.78 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.90 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J

= 11.7 Hz), 6.96-7.16 (8H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.49-7.59 (6H, m); IR (KBr) 3299, 2930, 1638, 1530, 1503, 1277, 1229, 1198, 1125, 820 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₆H₃₃F₄NO₄: C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.69; H, 5.17; N, 2.10.

5 実施例 298

N- [(1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(3'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 N- [(1R S, 2S R)-2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.500 g (0.84
 4ミリモル)、3-メトキシフェニルボロン酸 0.26 g (1.69ミリモル)、
 テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.20 g (0.17ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.27 g (2.53ミリモル)をトルエン 1.0 mL
 水 1.0 mL 中で、90°Cで1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3
 /1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
 白色結晶 収量 0.241 g 収率 46%
 mp 79-81°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m),
 2.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.7 Hz), 3.05 (1H,
 dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.60 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.87 (3H, s), 4.73-4.80
 (1H, m), 5.10 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt,
 J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J
 = 11.7 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 2.1 Hz, 7.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 1.5 Hz,
 7.5 Hz), 7.03-7.20 (7H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.37 (1H, t, J = 8.0
 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3268, 2932,
 1638, 1518, 1483, 1298, 1277, 1194, 1121, 779 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₆H₃₃F₄NO₄:
 C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.76; H, 5.70; N, 2.07.

実施例 299

N-[(1R,S,2S,R)-2-(4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

5 N-[(1R,S,2S,R)-2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.822 g (1.38
8 ミリモル)、4-ホルミルフェニルボロン酸 0.31 g (2.08 ミリモル)、
テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.16 g (0.14
ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.29 g (2.78 ミリモル)をトルエン 10 mL
水 10 mL 中で、90°C で 1 日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回
抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 3
/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

10 白色粉末 収量 0.214 g 収率 25%

mp 174-176°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.97-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H,
m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.7 Hz), 3.04 (1H,
dd, J = 3.8 Hz, 14.3 Hz), 3.69 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.72-4.80 (1H, m), 5.14
(1H, t, J = 3.5 Hz), 5.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.6 Hz,
21 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.4 Hz), 6.24 (1H, d, J = 11.7 Hz),
6.98-7.17 (6H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.67
(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.1 Hz),
10.06 (1H, s); IR (KBr) 3324, 2940, 1701, 1626, 1605, 1532, 1308, 1275, 1200,
1119, 806, 774 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₆H₃₁F₄NO₄: C, 70.01; H, 5.06; N, 2.27.
22 Found: C, 69.89; H, 5.19; N, 2.01.

実施例 300

N-[(1R,S,2S,R)-2-(3'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

実施例 299

- N- [(1R S, 2S R) -2- (4' -ホルミル [1, 1' -ビフェニル] -4-イル)
-2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル]
エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド
5 N- [(1R S, 2S R) -2- (4-プロモフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3-
(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒド
ロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0. 822 g (1. 38
8 ミリモル)、4-ホルミルフェニルボロン酸 0. 31 g (2. 08 ミリモル)、
テトラキス (トリフェニルホスфин) パラジウム (0) 0. 16 g (0. 14 ミ
10 リモル) と炭酸ナトリウム 0. 29 g (2. 78 ミリモル) をトルエン 10 m l -
水 10 m l 中で、90°Cで1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回
抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3
/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
15 白色粉末 収量 0. 214 g 収率 25%
mp 174-176°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.97-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H,
m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.7 Hz), 3.04 (1H,
dd, J = 3.8 Hz, 14.3 Hz), 3.69 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.72-4.80 (1H, m), 5.14
(1H, t, J = 3.5 Hz), 5.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.6 Hz,
20 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.4 Hz), 6.24 (1H, d, J = 11.7 Hz),
6.98-7.17 (6H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.67
(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.1 Hz),
10.06 (1H, s); IR (KBr) 3324, 2940, 1701, 1626, 1605, 1532, 1308, 1275, 1200,
1119, 806, 774 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₆H₃₁F₄NO₄: C, 70.01; H, 5.06; N, 2.27.
25 Found: C, 69.89; H, 5.19; N, 2.01.

実施例 300

- N- [(1R S, 2S R) -2- (3' -ホルミル [1, 1' -ビフェニル] -4-イル)
-2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル]
エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-プロモフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3-
 (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒド
 ロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.812 g (1.37
 1ミリモル)、3-ホルミルフェニルボロン酸 0.41 g (2.74ミリモル)、
 5 テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.32 g (0.27ミ
 リモル)と炭酸ナトリウム 0.44 g (4.11ミリモル)をトルエン 10 ml 1-
 水 10 ml 中で、90°Cで1日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回
 抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留
 物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3
 10 /1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
 淡褐色粉末 収量 0.285 g 収率 34%
 mp 103-105°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H,
 m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.7 Hz), 3.05 (1H,
 dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.67 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.71-4.80 (1H, m), 5.14
 15 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz,
 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.4 Hz, 12.9 Hz), 6.25 (1H, d, J = 12.0 Hz),
 6.98-7.17 (6H, m), 7.31 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.57-7.67 (5H, m), 7.88 (2H,
 dd, J = 2.1 Hz, 7.2 Hz), 8.12 (1H, s), 10.10 (1H, s); IR (KBr) 3264, 2938,
 1701, 1640, 1518, 1449, 1304, 1279, 1198, 1123, 793 cm⁻¹; Anal. Calcd for
 20 C₃₆H₃₁F₄NO₄: C, 70.01; H, 5.06; N, 2.27. Found: C, 70.08; H, 5.19; N, 2.16.

実施例 301

N- [(1 R S, 2 S R) -2- (2'-ホルミル [1, 1'-ビフェニル] -4-イル)
 -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル]
 エチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 25 N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-プロモフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3-
 (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒド
 ロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.812 g (1.37
 1ミリモル)、2-ホルミルフェニルボロン酸 0.41 g (2.74ミリモル)、
 テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.32 g (0.27ミ

リモル) と炭酸ナトリウム 0.44 g (4.11 ミリモル) をトルエン 10 ml 1-水 10 ml 中で、90°C で 1 日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3 / 1-1 / 1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 淡褐色結晶 収量 0.423 g 収率 50%

mp 195-196°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.96-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.7 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.6 Hz), 3.77 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 5.16 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.26 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.98-7.18 (6H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40-7.68 (7H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.99 (1H, s); IR (KBr) 3227, 2930, 1688, 1636, 1304, 1198, 1123, 770 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₆H₃₁F₄NO₄: C, 70.01; H, 5.06; N, 2.27. Found: C, 70.00; H, 5.13; N, 2.20.

実施例 302

N-[(1R S, 2S R)-2-[2'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1R S, 2S R)-2-(2'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 168 mg (0.272 ミリモル) のメタノール 3 ml 溶液に室温で、水素化ホウ素ナトリウム 10 mg (0.27 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、そのまま 1 時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水およびジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得た。

白色粉末 収量 137 mg 収率 81%

mp 152–154°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.60 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 1.95–2.04 (2H, m), 2.16–2.22 (2H, m), 2.64–2.69 (2H, m), 2.86 (1H, dd, $J = 10.7$ Hz, 14.9 Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 14.6 Hz), 3.62 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.62 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.72–4.80 (1H, m), 5.11 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 2.7$ Hz, 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, $J = 5.8$ Hz, 11.6 Hz), 6.25 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 1.5$ Hz, 7.5 Hz), 7.04–7.17 (5H, m), 7.27–7.43 (6H, m), 7.51–7.58 (3H, m); IR (KBr) 3289, 1638, 1526, 1200, 1125, 1036, 762 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{36}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.47; H, 5.39; N, 2.16.

10 実施例 3 0 3

N-[(1R S, 2S R)-2-[3'--(ヒドロキシメチル)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

15 N-[(1R S, 2S R)-2-(3'-ホルミル[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 1.23 mg (0.199 ミリモル) のメタノール 3 mL 溶液に室温で、水素化ホウ素ナトリウム 8 mg (0.20 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、そのまま 1 時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水およびジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得た。

白色粉末 収量 1.01 mg 収率 8.2%

mp 178–179°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.74 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 1.95–2.03 (2H, m), 2.16–2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 14.6 Hz), 3.05 (1H, dd, $J = 4.2$ Hz, 14.4 Hz), 3.60 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.72–4.80 (1H, m), 4.78 (2H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.11 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 5.79 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 3.2$ Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, $J = 5.9$ Hz, 11.7 Hz), 6.24 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.98–7.16 (6H, m), 7.26–7.64 (9H, m); IR (KBr) 3268, 1638, 1532, 1198, 1127, 787 cm^{-1} ; Anal. Calcd for

$C_{36}H_{33}F_4NO_4$: C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.47; H, 5.22; N, 2.15.

実施例 304

N-[(1R,S,2S,R)-2-[4'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1R,S,2S,R)-2-(4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 107 mg (0.173ミリモル) のメタノール 3 ml 溶液に室温で、水素化ホウ素ナトリウム 7 mg (0.17ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、そのまま 1 時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水およびジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得た。

白色粉末 収量 85 mg 収率 80 %

mp 189-191°C; 1H -NMR ($CDCl_3$ -DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.95-2.01 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.3 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.69 (1H, br s), 4.72 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 4.87 (1H, d, J = 2.7 Hz), 5.06 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.87 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.6 Hz), 5.92 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.20 (1H, d, J = 12.3 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.02-7.16 (5H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.46 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.56-7.63 (6H, m); IR (KBr) 3268, 1636, 1520, 1206, 1119 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{36}H_{33}F_4NO_4$: C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.53; H, 5.24; N, 2.14.

実施例 305

N-[(1R,S,2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5,5-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
1) 3-メチル-3-フェニルブタン酸

粉末状マグネシウム 9.56 g (39.3ミリモル)、ヨウ素 1 かけらをテトラヒ

ドロフラン 10 m l 中で攪拌しながら、1-クロロ-2-メチル-2-フェニルプロパン 26. 53 g (157. 3ミリモル)、1, 2-ジブロモエタン 29. 6 g (157ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 m l 溶液を反応液がゆるやかに還流する速度で滴下した。滴下終了後、60°Cで4時間攪拌した。この反応液を-78°Cに冷却し、碎いたドライアイス 50 g を注意して加え、反応液を攪拌しながら徐々に室温まで昇温した。反応液を水で希釈し、濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層の溶媒を減圧留去した。得られた残留物を水酸化ナトリウム 6 g と水 200 m l と混合した。得られた水溶液をジエチルエーテル-ヘキサンで洗浄し、濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層 10 を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。

黄色液体 収量 20. 83 g 収率 74%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.47 (6H, s), 2.65 (2H, s), 7.17-7.40 (5H, m), 10.48 (1H, br s); IR (neat) 2967, 1699, 1634, 1260, 1167, 772, 700 cm⁻¹

2) 3-メチル-3-フェニル-1-ブタノール
15 水素化リチウムアルミニウム 8. 62 g (228ミリモル) のテトラヒドロフラン 200 m l 懸濁液に、氷冷下、3-メチル-3-フェニルブタン酸 20. 26 g (113. 7ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 m l 溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を氷冷した後、水 8 m l、1.5%水酸化ナトリウム水溶液 8 m l、水 20 m l を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=1/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 18. 09 g 収率 97%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.00 (1H, t, J = 5.3 Hz), 1.35 (6H, s), 1.95 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.44-3.54 (2H, m), 7.14-7.40 (5H, m); IR (neat) 3333, 2965, 1497, 1445, 1057, 1022, 764, 700 cm⁻¹

3) 5, 5-ジメチル-5-フェニル-2-ペンタン酸

3-メチル-3-フェニル-1-ブタノール 18. 09 g (110. 1ミリモル)、トリエチルアミン 23. 0 m l (165ミリモル) の酢酸エチル 150 m l 溶液に

氷冷下、塩化メタンスルホニル 1.5. 1 g (132ミリモル) の酢酸エチル 30 mL 溶液を滴下し、そのまま 15 分間攪拌した。生じた沈殿 (トリエチルアミン塩酸 塩) を濾過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた酢酸エチル溶液を、減 圧下濃縮し、メシレートの粗生成物を黄色液体として得た。

- 5 マロン酸ジエチル 22. 8 g (132ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液に氷冷下で 60% 水素化ナトリウムのパラフィン懸濁物 5. 29 g (132 ミリモル) を徐々に加え、そのまま 0. 5 時間攪拌した。これに、上で得た液体の テトラヒドロフラン 50 mL 溶液を室温で滴下し、60°C で一晩攪拌した。反応液 に水を加えて攪拌した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マ 10 グネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロ マトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-6/1) 、(3- メチル-3-フェニルブチル) マロン酸ジエチル (31. 8 g) を無色液体として得 た。

- 15 上で得た液体と濃塩酸 50 mL を酢酸 100 mL 中で 100°C にて一晩攪拌し た。反応液を減圧留去した後、得られた残留物を 175°C で 4 時間攪拌し、目的物 を得た。

黄色液体 収量 18. 86 g 収率 83%

- ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.21-1.47 (2H, m), 1.31 (6H, s), 1.63-1.69 (2H, m), 2.25 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.14-7.23 (1H, m), 7.29-7.35 (4H, m); IR (neat) 20 2963, 1709, 1279, 766, 700 cm⁻¹
- 4) 9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロ ヘプテン-5-オン
- 5, 5-ジメチル-5-フェニル-2-ペンタン酸 18. 86 g (91. 43 ミリモル) 、N, N-ジメチルホルムアミド 2 滴のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液に 25 室温で塩化オキザリル 12. 0 mL (137 ミリモル) を滴下した後、そのまま 0. 5 時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧留去し、酸塩化物を黄色液体として得た。 塩化アルミニウム 24. 4 g (183 ミリモル) の塩化メチレン 100 mL 懸濁液 を攪拌しながら、これに上で得た酸塩化物の塩化メチレン 400 mL 溶液を 2 日間 かけて滴下した。反応液を氷冷しながら、水を加えて反応を止めた。混合物の塩化

メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-6/1)、目的物を得た。

5 黄色液体 収量5. 780 g 収率34%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.36 (6H, s), 1.83-2.02 (4H, m), 2.75 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.21-7.29 (1H, m), 7.36-7.43 (3H, m); IR (neat) 2965, 1684, 1597, 1456, 1250, 764 cm⁻¹

5) 9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール

9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール5. 780 g (30. 70ミリモル) のメタノール40ml溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム1. 16 g (30. 7ミリモル) を少しづつ加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量5. 245 g 収率90%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.33 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.61-1.94 (5H, m), 1.76 (1H, d, J = 4.5 Hz), 2.01-2.10 (1H, m), 5.15-5.20 (1H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.58-7.62 (1H, m); IR (neat) 3335, 2926, 1476, 1443, 1362, 1030, 760 cm⁻¹

6) 4-プロモ-9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール

25 9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール5. 128 g (26. 95ミリモル) とN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン6. 89 g (59. 3ミリモル) のヘキサン100ml溶液に、氷冷下で1. 6Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液37. 1ml (59. 3ミリモル) を滴下した後、35°Cで一晩攪拌した。反応混合物を-78°Cに冷却

した後、1, 2-ジプロモテトラフルオロエタン 14.0 g (53.9ミリモル) を加え、攪拌しながら室温まで昇温し、室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製

5 し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)、目的物を得た。

黄色固体 収量 4.614 g 収率 64%

ヘキサンより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 91-92°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.38 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.54-1.62 (1H, m), 1.71-1.88 (2H, m), 2.05-2.36 (3H, m), 2.22 (1H, d, J = 4.8 Hz),
10 5.56-5.59 (1H, m), 7.05 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.42-7.45 (2H, m); IR (KBr)
3354, 2955, 1447, 945, 918, 775, 747 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrO}$: C, 58.01;
H, 6.37. Found: C, 58.34; H, 6.51.

7) 1-プロモ-5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン

15 4-プロモ-9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール 4.402 g (16.35ミリモル) と p-トルエンスルホン酸一水和物 0.31 g (1.64ミリモル) のトルエン 80 ml 溶液をディーン-スタークトラップを取り付けた反応容器中で脱水条件下 0.5 時間加热還流した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン)、目的物を得た。

無色液体 収量 3.887 g 収率 95%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.34 (6H, s), 1.83 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.42-2.52 (2H, m), 6.05 (1H, td, J = 4.4 Hz, 12.5 Hz), 6.91 (1H, td, J = 1.9 Hz), 6.98 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 1.3 Hz, 7.9 Hz); IR (neat) 2965, 2919, 1454, 1420, 1404, 885, 766 cm^{-1}

25 8) 5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸

1-プロモ-5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン 3.879 g (15.44ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液に、-7

8 °Cで 1. 6 Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 11. 6 mL (18. 5 ミリモル) を滴下した後、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を -78 °Cに冷却した後、碎いたドライアイス 5 g を加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈した後、ジエチルエーテルで洗浄し、1 規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで 5 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して目的物を得た。

白色結晶 収量 1. 540 g 収率 46 %

mp 165-166°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.37 (6H, s), 1.89 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.44-2.54 (2H, m), 6.08 (1H, td, J = 4.4 Hz, 12.4 Hz), 6.92 (1H, td, J = 2.0 Hz, 12.3 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.6 Hz); IR (KBr) 3050-2650, 1688, 1426, 1306, 1279, 775, 764 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₄H₁₆O₂: C, 77.75; H, 7.46. Found: C, 77.99; H, 7.34.

9) N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.379 g (1. 049 ミリモル)、5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.23 g (1. 05 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.16 g (1. 05 ミリモル) をアセトニトリル 10 mL 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.20 g (1. 05 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.545 g 収率 93 %

mp 101-104°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.28 (6H, s), 1.76 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.36-2.45 (2H, m), 2.74 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 14.2 Hz), 3.00 (1H, dd,

$J = 3.8$ Hz, 14.4 Hz), 3.45 (1H, br s), 4.65–4.79 (1H, m), 5.01 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.69 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 5.74 (1H, td, $J = 4.2$ Hz, 12.3 Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.3 Hz), 6.12 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.02–7.15 (6H, m), 7.26–7.40 (2H, m), 7.45 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3357, 2965, 1638, 1505, 1227, 1198, 1130 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_5\text{NO}_3$: C, 66.54; H, 5.40; N, 2.50. Found: C, 66.30; H, 5.50; N, 2.60.

実施例 306

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 1) 3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル
 4-(メチルスルホニル)アセトフェノン (1.0 g, 4.2, 2ミリモル) とエタノール (0.2 ml)、炭酸ジエチル (5.0 ml) の混合液に水素化ナトリウム (3. 15 3.7 g, 6.0 %油性, 8.4, 4ミリモル) を少量ずつ加えて室温で2時間、60°C で1時間攪拌した。反応液を冷却し、1規定塩酸 (3.0 ml) を加えて、酢酸エチル (1.00 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製して、目的物 (3.76 g, 33%) を結晶として得た。

20 mp 50–52°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1738, 1622, 1427, 1304, 1250, 1198, 1148, 1090.Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$ (MW270.30)

Calcd: C, 53.32; H, 5.22

Found: C, 53.46; H, 5.25.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H \times 1/2, t, $J = 7.1$ Hz), 1.36 (3H \times 1/2, t, $J = 7.1$ Hz), 3.08 (3H \times 1/2, s), 3.10 (3H \times 1/2, s), 4.04 (2H \times 1/2, q, $J = 7.1$ Hz), 4.23 (2H \times 1/2, q, $J = 7.1$ Hz), 5.76 (1H \times 1/2, s), 7.95–8.20 (4H, m).
 2) 3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン(2.84m1, 16.8ミリモル)の酢酸エチル(30m1)溶液に、N-プロモスクシンイミド(3.0g, 16.8ミリモル)と2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル(0.1g)を加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、ジエチルエーテルとヘキサンを加えて不溶物を除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を減圧留去して、
 5 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-1-プロモメチルベンゼンを得た。
 3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル(3.5g, 13.0ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(30m1)溶液に、氷冷下水素化ナトリウム(0.52g, 60%油性, 13.0ミリモル)を加えて10分間攪拌した。これに上で得た3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-1-プロモメチルベンゼンの1, 2-ジメトキシエタン(5m1)溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液に水(100m1)を加えて酢酸エチル(100m1)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1-2:1)で精製し、目的物(3.03g, 49%)を油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat cm}^{-1}}$: 1738, 1694, 1319, 1302, 1196, 1154, 1121.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.13(3H, t, J = 7.1 Hz), 3.07(3H, s), 3.37(2H, d, J = 7.6 Hz), 4.11(2H, q, J = 7.1 Hz), 4.60(1H, t, J = 7.6 Hz), 5.89(1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 7.00-7.35(4H, m), 7.95-8.20(4H, m).

20 3) (2RS, 3RS)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

無水塩化亜鉛(1.72g, 12.6ミリモル)のジエチルエーテル(20m1)懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.95g, 25.2ミリモル)を少量ずつ加えて、1時間攪拌した。不溶物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を氷冷し、これに3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(3.0g, 6.30ミリモル)のジエチルエーテル(10m1)溶液を加えた。室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し、1規定塩酸で反応を止めた。得られた混合物を酢酸エチ

ル（100ml）で抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2:1-1:1）で精製して、目的物（2.60g, 86%）を無色油状物として得た。

IR ν max^{Neat} cm⁻¹: 1726, 1306, 1198, 1152, 1090, 774.

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.97(3H, t, J = 7.1 Hz), 2.80-3.10(3H, m), 3.06(3H, s), 3.35(1H, d, J = 2.6 Hz), 3.95(2H, d, J = 7.1 Hz), 5.15-5.25(1H, m), 5.89(1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 6.85-7.10(3H, m), 7.21(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.94(2H, d, J = 8.6 Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸
 10 (2RS, 3RS)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(2.55g, 5.33ミリモル)のエタノール(20ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10.7ml, 10.7ミリモル)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液に1規定塩酸(30ml)を加えて酸性とした後、酢酸エチル(100ml)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去して、目的物(2.30g, 96%)を油状物として得た。

IR ν max^{Neat} cm⁻¹: 1715, 1302, 1198, 1148, 1121, 1090, 961.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.80-3.05(2H, m), 3.05(3H, s), 3.08(1H, d, J = 4.0 Hz), 5.22(1H, d, J = 4.0 Hz), 5.89(1H, tt, J = 53.0, 2.8 Hz), 6.90-7.10(3H, m), 7.22(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60(2H, d, J = 8.2 Hz), 7.90(2H, d, J = 8.2 Hz).

20 5) (4RS, 5SR)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
 25 (2RS, 3RS)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸(2.20g, 4.88ミリモル)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液にアジ化ジフェニルホスホリル(1.37ml, 6.35ミリモル)とトリエチルアミン(0.

9.5 ml, 6.84ミリモル)を加えて室温で1時間攪拌した。その後、1時間加熱還流した後、水(100ml)を加えて酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-1:3)5で精製し、析出した結晶をヘキサンを加えて濾取して、目的物(2.07g, 95%)を得た。

mp 123-125°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1740, 1588, 1314, 1152, 1115, 959.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{17}F_4NO_5S$ (MW447.40)

10 Calcd: C, 51.01; H, 3.83; N, 3.13

Found: C, 50.87; H, 3.68; N, 2.98.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.20-2.40(2H, m), 3.10(3H, s), 4.25-4.45(1H, m), 5.10(1H, s), 5.89(1H, d, J = 7.8 Hz), 5.90(1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 6.80-7.00(2H, m), 7.10-7.20(1H, m), 7.34(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60(2H, d, J = 8.0 Hz).

15 6) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパンール

(4R S, 5S R)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オ20ン(1.80g, 4.02ミリモル)のエタノール(20ml)溶液に、8規定水酸化ナトリウム水溶液(1.51ml, 12.07ミリモル)を加えて3時間加熱還流した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサン-ジエチルエーテルから結晶化させて、目的物(1.49g, 86%)を得た。

mp 93-95°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$: 1586, 1298, 1200, 1148, 1117, 766.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{19}F_4NO_4S \cdot 1/2H_2O$ (MW430.42)

Calcd: C, 50.22; H, 4.68; N, 3.25

Found: C, 50.11; H, 4.43; N, 3.10.

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.37 (1H, dd, J = 13.6, 10.2 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 13.6, 2.8 Hz), 3.08 (3H, s), 3.30-3.50 (1H, m), 4.81 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.1, 2.5 Hz), 6.9-7.20 (3H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.62 (2H, d, J = 5 8.2 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.2 Hz).
- 7) N-[(1R S, 2S R) -2-ヒドロキシ-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1R S, 2S R) -2-アミノ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパンール 0.301 g (0.714ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.13 g (0.71ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.71ミリモル) をアセトニトリル 10 mL 中で搅拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸 0.14 g (0.71ミリモル) を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
- 白色粉末収量 0.293 g 収率 6.9%
- mp 154-157°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.93-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 11.8 Hz, 14.6 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 14.4 Hz), 3.06 (3H, s), 4.22 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.62-4.75 (1H, m), 5.19 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.86 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 3.0 Hz, 53.1 Hz), 5.95 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.8 Hz), 6.25 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.97-7.35 (7H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3486, 3330, 2932, 1645, 1532, 1302, 1271, 1200, 1146, 1123, 768 cm⁻¹; Anal. Calcd for CHFNOS·0.5H₂O: C, 59.99; H, 5.03; N, 2.33. Found: C, 60.02; H, 4.88; N, 2.48.

実施例 307

- 1 - (2-エチルブチル) -N- [(1 R S, 2 S R) -2 - (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1 - [3 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] シクロヘキサンカルボキサミド
- 5 (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1 - (4-フルオロフェニル) -3 - [3 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール 0.335 g (0.927 ミリモル)、1 - (2-エチルブチル) シクロヘキサンカルボン酸 0.22 g (1.02 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.11 g (0.93 ミリモル) 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.14 g (0.93 ミリモル) をアセトニトリル 10 mL 中で攪拌しながら 1-エチル-3 - (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.18 g (0.93 ミリモル) を加え、80 °C で 1 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 3 / 1 - 2 / 1)、
10 目的物を得た。
- 15 無色液体 収量 0.416 g 収率 81 %

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.69-0.75 (6H, m), 0.96-1.47 (15H, m), 1.64-1.76 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.6 Hz), 4.1 Hz, 14.6 Hz), 4.03 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.42-4.50 (1H, m), 4.98 (1H, t, J = 3.0 Hz), 5.60 (1H, d, J = 7.2 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.97 (1H, s), 7.04-7.11 (4H, m), 7.28 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3378, 2932, 2861, 1636, 1609, 1508, 1449, 1304, 1279, 1223, 1196, 1123 cm⁻¹

実施例 308

- 25 4 - [(1 R S, 2 S R) -2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -1 -ヒドロキシ-3 - [3 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル] 安息香酸メチル
1) 3 - [4 - (メトキシカルボニル) フェニル] -3 -オキソプロピオン酸ベンジル

4-(メトキシカルボニル) 安息香酸 50. 95 g (282. 8ミリモル) のテトラヒドロフラン 400 ml 溶液に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール 50. 4 g (311 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。この混合物にジメチルスルホキシド 200 ml、マロン酸モノベンジルエステルモノカリウム塩 78. 5 g (339 ミリモル)、塩化マグネシウム 16. 2 g (170 ミリモル) を室温で加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 2/1)、目的物を得た。

淡黄色固体 収量 31. 19 g 収率 35%

酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶して、淡黄色結晶を得た。

mp 74-75°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 3.94 (1.2H, s), 3.96 (1.8H, s), 4.07 (1.2 Hz, s), 5.20 (1.2H, s), 5.27 (0.8H, s), 5.80 (0.4H, s), 7.22-7.43 (5H, m), 7.84 (0.8H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1.2H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (0.8H, d, J = 8.0 Hz), 8.12 (1.2H, d, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 1721, 1281, 1211, 1204, 1109, 818, 731 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₆O₅: C, 69.22; H, 5.16. Found: C, 69.40; H, 5.24.

2) 3-[4-(メトキシカルボニル) フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸ベンジル
 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) トルエン 48. 4 g (233 ミリモル)、N-プロモスクシンイミド 41. 4 g (233 ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 0. 1 g を四塩化炭素 100 ml 中で 0. 5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジルプロミドの粗生成物を淡黄色液体として得た。

3-[4-(メトキシカルボニル) フェニル]-3-オキソプロピオン酸ベンジル 6. 08 g (211. 6 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 200 ml 溶液に

氷冷下 60 % 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 8. 89 g (222 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得た 3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジルプロミドの 1, 2-ジメトキシエタン 50 mL 溶液を室温で加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-2/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 9. 99 g 収率 90 %

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.36 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.95 (3H, s), 4.63 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.03 (1H, d, J = 16.8 Hz), 5.08 (1H, d, J = 15.9 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.1 Hz), 7.01-7.49 (9H, m), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (neat) 1728, 1694, 1281, 1196, 1119 cm⁻¹

3) (2R S, 3R S)-3-ヒドロキシ-3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-[3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオ

15 ン酸ベンジル

塩化亜鉛 52.0 g (382 ミリモル) をジエチルエーテル 250 mL 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 28.9 g (764 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3- [4-(メトキシカルボニル)フェニル]-3-オキソ-2-[3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸ベンジル 9.98 g (190.9 ミリモル) のジエチルエーテル 100 mL 溶液を氷冷下で滴下し、そのまま 1 時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1-2/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 6.90 g 収率 70 %

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.93-3.10 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.83 (1H, d, J = 12.3 Hz), 4.89 (1H, d, J = 12.3 Hz), 5.11 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.87 (1H,

tt, $J = 2.9$ Hz, 53.2 Hz), 6.91–7.03 (5H, m), 7.16–7.38 (4H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (neat) 3480, 1723, 1281, 1196, 1119 cm^{-1}

4) (4 R S, 5 S R) -5- [4- (メトキシカルボニル) フェニル] -4- [3-
5 (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-
2-オン

(2 R S, 3 R S) -3-ヒドロキシ-3- [4- (メトキシカルボニル) フェニル]
-2- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸ベ
ンジル 69.90 g (134.3ミリモル) のエタノール 200 ml 溶液を 10%
10 パラジウム/炭素 (50%含水) 5 g を触媒として、一晩常温常圧下で水素添加し
た。触媒をろ過して除いた後、エタノールで洗浄し、集めたろ液の溶媒を減圧留去
して、粗 (2 R S, 3 R S) -3-ヒドロキシ-3- [4- (メトキシカルボニル) フ
ェニル] -2- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピ
オン酸を無色泡状物として得た。

15 上で得た泡状物をテトラヒドロフラン 150 ml に溶かし、トリエチルアミン 2
2.5 ml (16.1ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 40.7 g (14.8
ミリモル) を加え、70°Cで一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた
残り物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル
= 3 / 1-酢酸エチル)、N, N-ジメチルホルムアミド-ジイソプロピルエーテル
20 より結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 40.33 g 収率 70%

mp 155–158°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.17–2.34 (2H, m), 3.95 (3H, s),
4.25–4.36 (1H, m), 5.07 (1H, br s), 5.87 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.89 (1H, tt,
 $J = 2.8$ Hz, 53.0 Hz), 6.85 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.10 (1H, d,
25 $J = 8.4$ Hz), 7.30 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.11 (2H,
d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3250, 1736, 1279, 1206, 1113 cm^{-1} ; Anal. Calcd for
 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_5 \cdot 0.5\text{DMF}$: C, 55.67; H, 4.45; N, 4.53. Found: C, 55.60; H, 4.18; N,
4.83.

5) (4 R S, 5 S R) -5- [4- (メトキシカルボニル) フェニル] -2-オキ

ソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オ⁵ン 20.04 g (46.89ミリモル)、二炭酸ジ-tert-ブチル 12.3 g (56.3ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.57 g (4.69ミリモル)のアセトニトリル 150 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 21: 14 g 収率 86%

mp 140-141°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.52 (9H, s), 2.59 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 14.3 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.1 Hz), 3.93 (3H, s), 4.81-4.88 (1H, m), 5.73 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.85 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.35 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.06 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.7 Hz); IR (KBr) 1786, 1717, 1360, 1331, 1281, 1200, 1113, 1071 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₅H₂₆F₄NO₇: C, 56.93; H, 4.78; N, 2.66. Found: C, 57.05; H, 4.76; N, 2.71.

6) 4-[(1RS, 2SR)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル] 安息香酸メチル

(4RS, 5SR)-5-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル 20.82 g (39.47ミリモル)のメタノール 50 ml-テトラヒドロフラン 100 ml 溶液に水酸化ナトリウム 1.66 g (41.4ミリモル)のメタノール 20 ml 溶液を氷冷下加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1.6. 0.5 g 収率 81%

mp 148–150°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.36 (9H, s), 2.73 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.45 (1H, br s), 3.93 (3H, s), 4.05–4.11 (1H, m), 4.61 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 5.03 (1H, br s), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 8.3 Hz), 7.26 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3330, 3206, 1721, 1678, 1551, 1300, 1283, 1202, 1175, 1113, 1098 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₄H₂₇F₄NO₆: C, 57.48; H, 5.43; N, 2.79. Found: C, 57.43; H, 5.71; N, 2.62.

10 実施例 309

4-[(1R S, 2S R) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ] -1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル] 安息香酸メチル
 1) 4-[(1R S, 2S R) -2-アミノ-1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル] 安息香酸メチル
 15 4-[(1R S, 2S R) -2- [(tert-ブキカルボニル) アミノ] -1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル] 安息香酸メチル 1.5. 72 g (31.35ミリモル)、濃塩酸 1.0 mL のメタノール 1.50 mL 溶液を 60°C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1.2. 27 g 収率 98%

mp 100–101°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.37 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 13.8 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 3.2 Hz, 13.7 Hz), 3.34 (1H, ddd, J = 3.4 Hz, 4.3 Hz, 10.4 Hz), 3.93 (3H, s), 4.77 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.3 Hz), 6.97 (1H, s), 7.02–7.09 (2H, m), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3150–2850, 1725, 1281, 1198, 1111 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₉F₄NO₄: C, 56.86; H, 4.77; N, 3.49. Found:

C, 56.68; H, 4.92; N, 3.26.

- 2) 4-[(1R S, 2S R)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル] 安息香酸メチル
 5 4-[(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル] 安息香酸メチル 10.80 g (26.91ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 5.06 g (26.9ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 4.12 g (26.9ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で搅拌しながら
 10 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 5.16 g (26.9ミリモル) を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗净、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。
- 15 白色結晶 収量 13.24 g 収率 86%
 mp 137-138°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.98-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.6 Hz), 3.86 (1H, d, J = 4.2 Hz), 3.93 (3H, s), 4.66-4.72 (1H, m), 5.15 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.92 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.97-7.11 (5H, m), 7.16 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.4 Hz), 7.29 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3256, 2934, 1719, 1636, 1528, 1439, 1285, 1194, 1115, 775 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₂₉F₄NO₅: C, 65.14; H, 5.11; N, 2.45. Found: C, 64.98; H, 5.39; N, 2.35.

25 実施例 310

- 4-[(1R S, 2S R)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル] 安息香酸
 4-[(1R S, 2S R)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘ

ブテン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル] 安息香酸メチル 1.2. 93 g (2. 62 ミリモル) のメタノール 40 ml-テトラヒドロフラン 50 ml 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 67. 9 ml (67. 9 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた固体を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄して、目的物を得た。

白色粉末 収量 10. 52 g 収率 83%

mp 210-211°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.92-2.00 (2H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 4.64-4.74 (1H, m), 5.03 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.31 (1H, br.s), 5.85 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.8 Hz), 5.98 (1H, tt, J = 3.0 Hz, 53.1 Hz), 6.14 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.01-7.13 (5H, m), 7.26 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3268, 3020-2860, 1686, 1640, 1279, 1202, 1123 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₇F₄NO₅: C, 64.63; H, 4.88; N, 2.51. Found: C, 64.50; H, 4.80; N, 2.39.

実施例 3 1 1

N-[(1R S, 2S R)-2-[4-(アミノカルボニル) フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
4-[(1R S, 2S R)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル] 安息香酸 0.284 g (0.50 9 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 86 mg (0.56 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml-N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.56 ミリモル) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。これに塩化アンモニウム 54 mg (1.02 ミリモル)、トリエチルアミン 0.21 ml (1.5

3ミリモル)を加え、室温で1時間搅拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で0.5時間搅拌した。生じた沈殿を集め、水およびジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗净して、目的物を得た。

白色粉末 収量0.227g 収率80%

mp 197-199°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.91-1.99 (2H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.81-2.95 (2H, m), 4.64-4.73 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 4.2 Hz), 5.35 (1H, br s), 5.84 (1H, td, J = 5.1 Hz, 11.7 Hz), 6.00 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.11 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.29 (1H, br s), 6.87 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz), 7.00-7.14 (5H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3310, 1636, 1615, 1524, 1206, 1121, 777 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₈F₄N₂O₄·0.5H₂O: C, 63.71; H, 5.17; N, 4.95. Found: C, 63.68; H, 5.30; N, 4.88.

実施例312

N-[(1R,S, 2S,R)-2-[4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミドアミンとしてジメチルアミン・塩酸塩を用い、実施例311と同様にして、目的物0.244g (82%)を白色粉末として得た。

mp 165-166°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.96-2.05 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.7 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 15.6 Hz), 2.97 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.41 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.67-4.74 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.1 Hz), 5.94 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.3 Hz), 6.26 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.99-7.17 (6H, m), 7.29 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3326, 2942, 1638, 1620, 1518, 1194, 1115 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₂H₃₂F₄N₂O₄: C, 65.74; H, 5.52; N, 4.79. Found: C, 65.58; H, 5.63; N, 4.81.

実施例313

N-[(1R,S, 2S,R)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピペリジノカルボニル)フェ

ニル] -1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

アミンとしてピペリジンを用い、実施例311と同様にして、目的物0.275g(86%)を白色結晶として得た。

mp 176-177°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.51 (2H, br s), 1.68 (4H, br s), 1.96-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 14.7 Hz), 3.32 (2H, br s), 3.70 (2H, br s), 4.36 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.67-4.75 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.2 Hz), 5.94 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.3 Hz), 6.25 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.99-7.17 (6H, m), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3430, 3328, 2940, 2863, 1640, 1516, 1437, 1277, 1209, 1123, 768 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₃₆F₄N₂O₄: C, 67.30; H, 5.81; N, 4.48. Found: C, 67.20; H, 5.78; N, 4.47.

15 実施例314

N-[(1R S, 2S R) -2-[4-(アニリノカルボニル) フェニル] -2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

アミンとしてアニリンを用い、実施例311と同様にして、目的物0.275g(85%)を白色粉末として得た。

mp 205-206°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.94-2.00 (2H, m), 2.19-2.25 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.88 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.68-4.76 (1H, m), 5.06 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.25 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.88 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.4 Hz), 5.95 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.17 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.4 Hz), 7.01-7.13 (7H, m), 7.27 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.35 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.31 (1H, s); IR (KBr) 3297, 2938, 1647, 1532, 1507, 1443, 1323, 1200, 1121, 752, 694 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₆H₃₂F₄N₂O₄: C, 68.35; H, 5.10; N, 4.43. Found: C, 68.10; H, 5.07; N, 4.42.

実施例 315

N-[(1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-[4-[(イソプロピルアミノ)カルボニル]フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサ

5 ミド

アミンとしてイソプロピルアミンを用い、実施例 311 と同様にして、目的物 0. 258 g (8.4%) を白色粉末として得た。

mp 215-217°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.27 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.93-2.02 (2H, m), 2.19-2.25 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.1 Hz), 2.85 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.25-4.32 (1H, m), 4.67-4.75 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.88 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 5.92 (1H, tt, J = 3.0 Hz, 53.0 Hz), 6.18 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz), 7.01-7.14 (5H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3295, 2971, 2930, 1638, 1537, 1213, 1123 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₃H₃₄F₄N₂O₄: C, 66.21; H, 5.72; N, 4.68. Found: C, 66.00; H, 5.50; N, 4.65.

実施例 316

N-[(1R S, 2S R)-2-[4-[(ベンジルアミノ)カルボニル]フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

アミンとしてベンジルアミンを用い、実施例 311 と同様にして、目的物 0. 297 g (9.0%) を白色粉末として得た。

mp 216-217°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.91-1.99 (2H, m), 2.19-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.86-2.89 (2H, m), 4.62 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.65-4.71 (1H, m), 5.01 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.30 (1H, d, J = 3.3 Hz), 5.84 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.3 Hz), 5.99 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 52.9 Hz), 6.11 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz), 7.00-7.05 (3H, m), 7.11 (2H, d, J = 9.9 Hz), 7.17-7.39 (7H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.05 (1H, t, J = 5.6 Hz); IR (KBr) 3297, 2932, 1638,

1615, 1537, 1200, 1130, 698 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₇H₃₄F₄N₂O₄: C, 68.72; H, 5.30; N, 4.33. Found: C, 68.59; H, 5.06; N, 4.22.

実施例 317

N- [(1R S, 2S R) -2- [4- [(ブチルアミノ) カルボニル] フェニル] -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミドアミンとしてブチルアミンを用い、実施例 311 と同様にして、目的物 0.28 4 g (91%) を白色粉末として得た。

mp 207-208°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.35-1.48 (2H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.94-2.01 (2H, m), 2.20-2.26 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.42 (2H, q, J = 6.7 Hz), 4.64-4.72 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.23 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.86 (1H, td, J = 5.2 Hz, 12.1 Hz), 5.97 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.14 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz), 7.01-7.17 (7H, m), 7.26 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.59 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3308, 2934, 1640, 1612, 1537, 1201, 1128, 696 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₄H₃₆F₄N₂O₄: C, 66.66; H, 5.92; N, 4.57. Found: C, 66.44; H, 5.88; N, 4.40.

実施例 318

N- [(1R S, 2S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 1) (E)-5- (2-メチルフェニル) -3-オキソ-4-ペンテン酸エチル 2-メチル桂皮酸 50.71 g (312.7 ミリモル) のテトラヒドロフラン 500 mL 溶液に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール 55.8 g (344 ミリモル) を室温で加え、そのまま 1 時間攪拌した。この混合物にマロン酸モノエチルエステルモノカリウム塩 58.5 g (344 ミリモル) および塩化マグネシウム 16.4 g (172 ミリモル) を室温で加え、60°Cで一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去

した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量 37. 24 g 収率 51%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.29 (1.2H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (1.8H, t, J = 7.1 Hz), 2.43 (1.8H, s), 2.45 (1.2H, s), 3.70 (0.8H, s), 4.23 (0.8H, q, J = 7.2 Hz), 4.24 (1.2H, q, J = 7.1 Hz), 5.17 (0.6H, s), 6.36 (0.6H, dd, J = 1.4 Hz, 15.8 Hz), 6.74 (0.4H, d, J = 15.8 Hz), 7.15-7.35 (3H, m), 7.52-7.61 (1H, m), 7.70 (0.6H, d, J = 15.8 Hz), 7.93 (0.4H, d, J = 16.2 Hz); IR (neat) 2980, 1740, 1636, 1595, 1420, 1236, 1148, 1038, 754 cm⁻¹

10 2) 5-(2-メチルフェニル)ペンタン酸エチル

(E)-5-(2-メチルフェニル)-3-オキソ-4-ペンテン酸エチル 37. 24 g (160. 3ミリモル) のエタノール 100 ml 溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム 3. 03 g (80. 2ミリモル) を少しづつ加えた後、そのまま 10 分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(E)-3-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)ペンタ-4-エン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。

上で得た液体とトリエチルアミン 33. 5 ml (240ミリモル) の酢酸エチル 180 ml 溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド 22. 0 g (192ミリモル) を氷冷下滴下し、そのまま 15 分間攪拌した。生じた沈殿(トリエチルアミン塩酸塩)を濾過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた酢酸エチル溶液を、減圧下濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン 200 ml に溶かし、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン 28. 8 ml (192ミリモル) を加え、室温で 0. 5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、5-(2-メチルフェニル)ペンタ-2, 4-ジエン酸エチル((2 E, 4 E) 体と (2 Z, 4 E) 体の混合物)を黄色液体として得た。

上で得た液体のエタノール 40 ml 溶液を 10% パラジウム/炭素 (50% 含水) 1. 5 g を触媒として、原料が消失するまで常温常圧下で水素添加した。触媒

を濾過して除いた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-6/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 13.92 g 収率 39%

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.52-1.80 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 2.61 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 4.12 (2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.12 (4H, s); IR (neat) 2938, 1736, 1181, 745 cm^{-1}

3) 5-(2-メチルフェニル)ペンタン酸

- 5-(2-メチルフェニル)ペンタン酸エチル 13.92 g (63.18ミリモル)、
10 水酸化ナトリウム 5.05 g (126ミリモル)、水 30 ml、メタノール 50 ml
1、テトラヒドロフラン 50 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、
水で希釈し、ジエチルエーテルにて洗浄後、得られた水溶液を濃塩酸で酸性にした
後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒
を減圧留去して、目的物を得た。

- 15 白色結晶 収量 12.04 g 収率 99%

mp 57-58°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.54-1.82 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.40 (2H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.62 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.12 (4H, s); IR (KBr) 3070-2520,
1698, 1462, 1437, 1406, 1329, 1289, 1260, 1208, 941, 739 cm^{-1}

4) 1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテ

- 20 シ-5-オン

5-(2-メチルフェニル)ペンタン酸 11.92 g (62.00ミリモル)、N,N-ジメチルホルムアミド 2滴のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液に室温で塩化オキザリル 8.11 ml (93.0ミリモル) を滴下した後、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧留去し、酸塩化物を黄色液体として得た。

- 25 塩化アルミニウム 16.5 g (124ミリモル) の塩化メチレン 100 ml 懸濁液に攪拌しながら、これに上で得た酸塩化物の塩化メチレン 250 ml 溶液を 1 日間かけて滴下した。反応液を氷冷しながら、水を加えて反応を止めた。混合物の塩化メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)、目的物を得た。

淡黄色固体 収量10.14g 収率94%

ヘキサンより再結晶して白色結晶を得た。

5 mp 65-66°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.69-1.91 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.88 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.4 Hz); IR (KBr) 2940, 1671, 1586, 1460, 1271, 793 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₁₄O: C, 82.72; H, 8.10. Found: C, 82.68; H, 8.15.

10 5) 1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール

1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール9.797g (56.23ミリモル) のメタノール40mI溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム2.13g (56.2ミリモル) を少しづつ加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量8.345g 収率84%

20 mp 109-110°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.30-1.42 (1H, m), 1.66-1.86 (4H, m), 1.91-2.05 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.57 (1H, dd, J = 11.1 Hz, 12.9 Hz), 3.08 (1H, ddd, J = 1.6 Hz, 7.9 Hz, 14.5 Hz), 5.01 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 9.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 1.7 Hz, 7.7 Hz), 7.11 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.32 (1H, d, J = 6.9 Hz); IR (KBr) 3293, 3189, 2928, 1466, 1439, 1096, 1049, 781, 747 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₁₆O: C, 81.77; H, 9.15. Found: C, 81.73; H, 8.93.

25 6) 4-ブロモ-1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール

1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール8.193g (46.48ミリモル) とN, N, N', N'-テトラメチ

ルエチレンジアミン 11. 9 g (102ミリモル) のヘキサン 100 ml 溶液に、氷冷下で 1. 6 Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 63. 9 ml (102ミリモル) を滴下した後、35°Cで一晩攪拌した。反応混合物を -78°Cに冷却した後、1. 2-ジプロモテトラフルオロエタン 24. 2 g (93. 0 ミリモル) を加え、
 5 搅拌しながら室温まで昇温し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)、目的物を得た。

黄色固体 収量 6. 439 g 収率 54%

10 ヘキサンより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 74-75°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.25-1.44 (1H, m), 1.57-2.23 (6H, m), 2.26 (3H, s), 2.88 (1H, ddd, J = 1.7 Hz, 6.8 Hz, 14.3 Hz), 3.26 (1H, dt, J = 1.8 Hz, 13.0 Hz), 5.65-5.71 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3326, 2930, 1456, 1090, 1049, 995, 930, 856, 806
 15 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₂H₁₅BrO: C, 56.49; H, 5.93. Found: C, 56.48; H, 5.83.
 7) 1-ブロモ-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン
 4-ブロモ-1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロ
 ヘプテン-5-オール 6. 213 g (24. 35 ミリモル)、p-トルエンスルホン
 酸一水和物 0. 46 g (2. 44 ミリモル) のトルエン 100 ml 溶液をディーン
 20 -スタークトラップを取り付けた反応容器中で 0. 5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン)、目的物を得た。

無色液体 収量 2. 485 g 収率 43%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.99-2.13 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.64 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.22 (1H, td, J = 6.2 Hz, 11.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (neat) 2930, 1451, 1127, 802, 779 cm⁻¹
 8) 4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸

- 1-ブロモ-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン2.
 4.85 g (10. 48ミリモル) のジエチルエーテル30m1溶液に、-78°Cで
 1. 6Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液9. 82m1 (15. 7ミリモル) を
 滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応混合物を-78°Cに冷却した後、碎いた
 5 ドライアイス5gを加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈した
 後、ジエチルエーテルにて洗浄し、得られた水溶液を1規定塩酸で酸性にした後、
 酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を
 減圧留去した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して、目的物を得た。
 白色結晶 収量1. 080 g 収率51%
 10 mp 152-153°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.91-2.18 (4H, m), 2.43 (3H, s),
 2.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.26 (1H, td, J = 6.6 Hz, 11.0 Hz), 7.13 (1H, d,
 J = 7.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.2 Hz); IR (KBr)
 3044-2510, 1686, 1300, 1271, 1258 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₃H₁₄O₂: C, 77.20;
 H, 6.98. Found: C, 76.98; H, 7.03.
 15 9) N- [(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-
 [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-4-メチル
 -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1,
 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール0. 366 g (1.
 20 0.13ミリモル)、4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテ
 ン-1-カルボン酸0. 20 g (1. 01ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリニア
 ゾール水和物0. 16 g (1. 01ミリモル)をアセトニトリル10m1中で攪拌
 しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.
 19 g (1. 01ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに
 25 希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカ
 ゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロ
 ピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
 白色結晶 収量0. 461 g 収率83%
 mp 177-178°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.07 (4H, m), 2.33 (3H, s),

2.59 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.90 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.58-4.67 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.74 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 6.02 (1H, td, J = 6.2 Hz, 11.3 Hz), 6.29 (1H, d, J = 11.1 Hz),
 5 6.96-7.11 (7H, m), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.42 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3279, 1638, 1512, 1200, 1127 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₈F₆NO₃: C, 66.05; H, 5.17; N, 2.57. Found: C, 66.03; H, 5.21; N, 2.52.

実施例 319

N- [(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[3-
 10 -(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) イソオキサゾール-5-イル] メチル]
 エチル] カルバミン酸 t e r t -ブチル
 1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラ
 フルオロエトキシ) イソオキサゾール-5-イル] メチル] プロピオン酸エチル
 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-5-イソオキサゾールカルボン
 15 酸メチル 1. 975 g (8. 124ミリモル) のメタノール 30m1 溶液に、氷冷
 下、水素化ほう素ナトリウム 0. 40 g (10. 6ミリモル) を少しづつ加えた後、
 室温で一晩搅拌した。反応液に希塩酸を加え、室温で 1 時間搅拌した後、酢酸エチ
 ルで 3 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通
 した後、溶媒を減圧留去して、[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)
 20 イソオキサゾール-5-イル] メタノールの粗生成物を黄色液体 (1. 72 g) とし
 て得た。

上で得た液体、トリエチルアミン 1. 70m1 (12. 2ミリモル) の酢酸エチ
 ル 40m1 溶液に氷冷下塩化メタンスルホニル 0. 75m1 (9. 75ミリモル)
 を滴下し、そのまま 10 分間搅拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿を酢酸エ
 25 チルで洗净した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの
 粗生成物を黄色液体として得た。

(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 1. 88 g (8. 94ミリモル) の 1,
 2-ジメトキシエタン 30m1 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流动パラフ
 ィン懸濁物 0. 36 g (8. 94ミリモル) を加え、そのまま 0. 5 時間搅拌した。

これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 1.0 m l 溶液を室温で加え、70°Cで4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。

5 淡黄色液体 収量 2.418 g 収率 73%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.46 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.16 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.77 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.00 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 52.7 Hz), 6.07 (1H, s), 7.18 (2H, t, J = 8.7 Hz), 8.06 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (neat) 1738, 1690, 1601, 1447, 1283, 1233, 1182, 1159 cm⁻¹

10 2) (2R S, 3S R)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル

15 塩化亜鉛 6.35 g (46.6ミリモル)をジエチルエーテル 1.00 m l 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 3.53 g (93.2ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル 2.372 g (5.824ミリモル)のジエチルエーテル 3.0 m l 溶液を氷冷下加え、4時間加熱還流した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。

20 25 無色液体 収量 1.402 g 収率 59%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.72 (1H, d, J = 3.0 Hz), 2.98-3.26 (3H, m), 4.02-4.11 (2H, m), 5.11 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 5.1 Hz), 5.93 (1H, s), 6.00 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 52.7 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.7

- Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3465, 1728, 1609, 1512, 1449, 1225, 1184, 1146 cm⁻¹
- 3) (4 R S, 5 S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
- (2 R S, 3 S R)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル 1.402 g (3.425ミリモル) のメタノール 30 mL 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 6.85 mL (6.85 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 規定塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2 R S, 3 S R)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸の粗生成物を、無色液体として得た。
- 15 上で得た液体のテトラヒドロフラン 30 mL 溶液にトリエチルアミン 0.57 mL (4.11 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 1.04 g (3.77 ミリモル) を加え、一晩 70 °C で攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
- 20 白色結晶 収量 0.921 g 収率 71 %
- mp 124-125°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.48 (1H, dd, J = 5.3 Hz, 15.5 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 15.6 Hz), 4.45-4.53 (1H, m), 5.52 (1H, br s), 5.83 (1H, s), 6.00 (1H, tt, J = 3.2 Hz, 52.7 Hz), 7.12 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.32 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.3 Hz); IR (KBr) 3156, 1755, 1447, 1235, 1209, 1150, 1119 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₅H₁₁F₅N₂O₄: C, 47.63; H, 2.93; N, 7.41. Found: C, 47.60; H, 2.98; N, 7.21.
- 25 4) (4 R S, 5 S R)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *t e r t*-ブチル

(4R S, 5S R) -5- (4-フルオロフェニル) -4- [[3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) イソオキサゾール-5-イル] メチル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 0.866 g (2.289ミリモル)、二炭酸ジ-tert-ブチル 0.60 g (2.75ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 28 mg (0.23ミリモル) のアセトニトリル 10 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(酢酸エチル)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.785 g 収率 72%

mp 177-178°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.55 (9H, s), 2.81 (1H, dd, J = 9.3 Hz, 15.6 Hz), 3.01 (1H, ddd, J = 1.0 Hz, 4.6 Hz, 15.4 Hz), 4.96-5.03 (1H, m), 5.36 (1H, s), 5.72 (1H, d, J = 7.2 Hz), 5.97 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 52.8 Hz), 7.04 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.23 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 1802, 1372, 1298, 1163 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₀H₁₉F₅N₂O₆: C, 50.22; H, 4.00; N, 5.86. Found: C, 50.16; H, 3.79; N, 5.88.

5) N- [(1R S, 2S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [[3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) イソオキサゾール-5-イル] メチル] エチル] カルバミン酸 ter t-ブチル
(4R S, 5S R) -5- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-4- [[3- (1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) イソオキサゾール-5-イル] メチル] -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 ter t-ブチル 0.735 g (1.536ミリモル) のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液に水酸化ナトリウム 61 mg (1.54 ミリモル) のメタノール 2 ml 溶液を氷冷下加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.626 g 収率 90%

mp 114-115°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.39 (9H, s), 2.69 (1H, br d, J = 2.7 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 15.3 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 15.5

Hz), 4.09-4.18 (1H, m), 4.89 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 4.94 (1H, br s), 6.00 (1H, tt, J = 3.4 Hz, 52.7 Hz), 6.03 (1H, s), 7.08 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.1 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3360, 1680, 1530, 1449, 1190, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₂₁F₅N₂O₅: C, 50.45; H, 4.68; N, 6.19. Found: C, 50.32;

5 H, 4.58; N, 6.25.

実施例 320

N-[(1R,S,2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 10 N-[(1R,S,2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル0.291g (0.643ミリモル)、濃塩酸0.2m1のメタノール5m1溶液を0.5時間60°Cで攪拌した。反応液を水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた
 15 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(1R,S,2S,R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]プロパン-1-オールの粗生成物を、白色固体 (0.227g) として得た。

上で得た固体、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸0.13g (0.71ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.10g (0.71ミリモル)をアセトニトリル10m1中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.14g (0.71ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。
 25 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量0.251g 収率75%

mp 127-128°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.98-2.06 (2H, m), 2.20-2.26 (2H,

m), 2.67-2.71 (2H, m), 3.01 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 15.9 Hz), 3.12 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 16.2 Hz), 4.61-4.70 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.9 Hz), 6.00 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 52.5 Hz), 6.03 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.7 Hz), 6.11 (1H, s), 6.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.33 (1H, d, J = 11.7 Hz), 7.05-7.14 (4H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.42 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 3289, 1640, 1514, 1449, 1188, 1146 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₆H₂₃F₅N₂O₄: C, 59.77; H, 4.44; N, 5.36. Found: C, 59.82; H, 4.48; N, 5.34.

実施例 3 2 1

10 N-[(1R S, 2S R) -2- [4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル] -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

15 4- [(1R S, 2S R) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ] -1-ヒドロキシ-3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル] 安息香酸 3. 283 g (5. 88
20 8ミリモル) の tert-ブチルアルコール 60 ml 溶液にトリエチルアミン 1. 23 ml (8. 83ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 1. 78 g (6. 48ミリモル) を加え、80°Cで2日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 2. 714 g 収率 73%

mp 153-156°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.52 (9H, s), 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.23 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.4 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 14.4 Hz), 3.57 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.65-4.75 (1H, m), 5.00 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.4 Hz), 6.22 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.52 (1H, s), 6.95-7.16 (6H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.38 (4H, s); IR (KBr) 3314, 1694, 1676, 1636, 1532, 1314, 1211, 1161, 1115 cm⁻¹;

Anal. Calcd for $C_{34}H_{36}F_4N_2O_5 \cdot DMF$: C, 63.33; H, 6.18; N, 5.99. Found: C, 63.30; H, 6.07; N, 5.84.

実施例 3 2 2

N-[(1R S, 2S R)-2-(4-アミノフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 5, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1R S, 2S R)-2-[4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 1. 547 g (2. 461 ミリモル)、濃塩酸 0. 5 ml のメタノール 10 ml 溶液を 60°C で 2 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1-1/3)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡褐色粉末 収量 0. 150 g 収率 12%

mp 153-155°C; 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.94-2.03 (2H, m), 2.15-2.23 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 14.7 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.19 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.70 (2H, br s), 4.65-4.74 (1H, m), 4.90 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.7 Hz), 6.20 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.69 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.7 Hz), 7.03-7.15 (5H, m), 7.21-7.32 (3H, m); IR (KBr) 3270, 1642, 1518, 1275, 1198, 1125 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{29}H_{28}F_4N_2O_3$: C, 65.90; H, 5.34; N, 5.30. Found: C, 65.68; H, 5.15; N, 5.02.

実施例 3 2 3

N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロピルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-イソプロピルベンジルアルコール

粉末状マグネシウム 3. 33 g (13.7ミリモル)、ヨウ素 1 かけらをテトラヒドロフラン 10 mL 中で攪拌しながら、3-イソプロピルブロモベンゼン 10. 91 g (54.80ミリモル)、1, 2-ジブロモエタン 10. 3 g (54.8ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液をゆっくりと滴下した。滴下終了後、

5 70 °C で 1 時間攪拌した。この反応液を -78 °C に冷却し、碎いたドライアイス 10 g を注意して加え、反応液を攪拌しながら徐々に室温まで昇温した。反応液を水で希釈し、濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層の溶媒を減圧留去し、3-イソプロピル安息香酸の粗生成物を黄色液体として得た。

10 水素化リチウムアルミニウム 3. 12 g (82.2ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 mL 懸濁液に、氷冷下、上で得た液体のテトラヒドロフラン 50 mL 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷して、水 3 mL、15% 水酸化ナトリウム水溶液 3 mL、水 7.5 mL を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で 1 時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、
15 沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン / 酢酸エチル = 6 / 1 - 3 / 1)、目的物を得た。

黄色液体 収量 5. 610 g 収率 6.8%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.26 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.64 (1H, t, J = 5.9 Hz), 2.85-2.99 (1H, m), 4.68 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.15-7.34 (4H, m); IR (neat) 3320, 2961, 1464, 1017, 791, 704 cm⁻¹

2) 3-(4-フルオロフェニル)-2-(3-イソプロピルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル

3-イソプロピルベンジルアルコール 2. 595 g (17.27ミリモル)、トリエチルアミン 3. 61 mL (25.9ミリモル) の酢酸エチル 30 mL 溶液に氷冷下 塩化メタンスルホニル 2. 37 g (20.7ミリモル) の酢酸エチル 10 mL 溶液を滴下し、そのまま 10 分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。

(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 3. 63 g (17. 3ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 30 mL 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.69 g (17. 3ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。

これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 10 mL 溶液を室温で加え、60°C で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1 - 6/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 5.108 g 収率 86%

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.18 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.76-2.90 (1H, m), 3.30 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.31 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.00-7.22 (6H, m), 7.96 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (neat) 2961, 1738, 1688, 1599, 1507, 1271, 1233, 1159 cm^{-1}

15 3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルベンジル) プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 3.99 g (29.3ミリモル) をジエチルエーテル 30 mL 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 2.22 g (58.6ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-2-(3-イソプロピルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル 5.016 g (14.65ミリモル) のジエチルエーテル 30 mL 溶液を氷冷下加え、0°C で 20 分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 - 3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 4.166 g 収率 83%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.20 (6H, d, J = 7.2

Hz), 2.78-2.87 (1H, m), 2.91-3.00 (4H, m), 3.87 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.01 (1H, t, J = 3.3 Hz), 6.89-6.93 (2H, m), 7.02-7.08 (3H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.7 Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 3466, 2961, 1726, 1713, 1605, 1510, 1375, 1225, 1179, 1157, 1032, 837 cm⁻¹

5 4) (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルベンジル)プロピオン酸

(2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルベンジル)プロピオン酸エチル4. 166 g (12. 10ミリモル)、水酸化ナトリウム0. 97 g (24. 2ミリモル)、メタノール30m1、水30m
10 1、テトラヒドロフラン30m1の混合物を、60°Cで6時間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1規定塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量3. 208 g 収率84%

15 mp 102-104°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.19 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.77-2.86 (1H, m), 2.89-3.07 (3H, m), 5.04 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.88-6.91 (2H, m), 7.01-7.07 (3H, m), 7.15 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3341, 3100-2550, 1694, 1514, 1229, 1020, 837, 785, 702 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₂₁FO₃: C, 72.13; H, 6.69. Found: C, 72.02; H, 6.64.

20 5) (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-イソプロピルベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルベンジル)プロピオン酸2. 982 g (9. 426ミリモル)のテトラヒドロフラン50m1溶液にトリエチルアミン1. 58m1 (11. 3ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド2. 85 g (10. 4ミリモル)を加え、65°Cで一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量2. 680 g 収率91%

mp 153-154°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.19 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 13.8 Hz), 2.28 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 13.7 Hz), 2.77-2.91 (1H, m), 4.24 (1H, ddd, $J = 3.7$ Hz, 8.2 Hz, 11.2 Hz), 4.94 (1H, br s), 5.79 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.84-6.87 (2H, m), 7.09-7.24 (4H, m), 7.38 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3306, 2969, 1759, 1723, 1701, 1510, 1424, 1225, 1078, 1007 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$: C, 72.82; H, 6.43; N, 4.47. Found: C, 72.81; H, 6.60; N, 4.41.

6) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピルフェニル)プロパン-1-オール
 10 (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-イソプロピルベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.453 g (7.828 ミリモル) と水酸化ナトリウム 1.25 g (3.13 ミリモル) をエタノール 2.5 ml-水 1.5 ml 中で、3時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、APS-シリカゲルを通した後、溶媒 15 を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1.999 g 収率 89%
 mp 88-90°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.23 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.30 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 13.4 Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 13.5 Hz), 2.82-2.91 (1H, m), 3.29 (1H, ddd, $J = 3.3$ Hz, 5.0 Hz, 10.4 Hz), 4.67 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.94-6.98 (2H, m), 7.05-7.11 (3H, m), 7.22 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J = 5.6$ Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3150-2780, 1508, 1215, 1046, 980, 818, 710 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FNO}$: C, 75.23; H, 7.72; N, 4.87. Found: C, 75.33; H, 7.82; N, 4.78.

25 7) N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロピルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピルフェニル)プロパン-1-オール 0.250 g (0.870 ミリモル)、6, 7

-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 0. 16 g (0. 87 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0. 13 g (0. 87 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で搅拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0. 17 g (0. 87 ミリモル) を加え、
5 室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 330 g 収率 83 %

10 mp 165-167°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.20 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.94-2.03 (2H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 11.1 Hz, 14.1 Hz), 2.80-2.89 (1H, m), 2.99 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.1 Hz), 4.18 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.64-4.73 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.65 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.2 Hz), 6.24 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 0.9 Hz, 7.2 Hz), 6.98-7.15 (7H, m), 7.22 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3281, 2961, 2942, 1640, 1510, 1225, 833, 704 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₃₂FN₂: C, 78.75; H, 7.05; N, 3.06. Found: C, 78.66; H, 7.15; N, 2.98.

実施例 324

20 4-フルオロ-N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロピルベンジル)エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド (1R S, 2S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピルフェニル)プロパン-1-オール 0. 250 g (0. 870 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0. 17 g (0. 87 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0. 13 g (0. 87 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で搅拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0. 17 g (0. 87 ミリモル) を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエ

一テル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 355 g 収率 89%

mp 159-160°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.18 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.19 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.73 (1H, dd, J = 11.1 Hz, 14.4 Hz), 2.80-2.89 (1H, m), 3.06 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 4.02 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.74-4.83 (1H, m), 5.08 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 9.9 Hz), 7.01-7.15 (6H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.42-7.47 (3H, m), 7.54 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3272, 2965, 1640, 1626, 1601, 1539, 1512, 1329, 1264, 1229, 1051, 833, 760 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₇F₂NO₂·0.1H₂O: C, 75.50; H, 5.94; N, 3.04. Found: C, 75.24; H, 5.94; N, 3.44.

実施例 325

N-[(1R S, 2S R) -2- (4-ホルミルフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] カルバミン酸 t
er t-ブチル
1) (4R S, 5S R) -5- [4- (ヒドロキシメチル) フェニル] -4- [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン
(4R S, 5S R) -5- [4- (メトキシカルボニル) フェニル] -4- [3-(1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 1. 518 g (3. 552 ミリモル) と水素化ホウ素ナトリウム 1. 34 g (3. 5 ミリモル) のメタノール 3 mL-テトラヒドロフラン 5. 0 mL 溶液を 6 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、希塩酸を少しづつ加えて室温で 0. 5 時間攪拌した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1-1/2) 、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 899 g 収率 63%

mp 124-125°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.75 (1H, t, J = 5.9 Hz), 2.26 (1H,

dd, $J = 10.2$ Hz, 13.8 Hz), 2.33 (1H, dd, $J = 4.5$ Hz, 13.8 Hz), 4.22–4.29 (1H, m), 4.75 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.94 (1H, br s), 5.83 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.90 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.0 Hz), 6.85 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 1.1$ Hz, 8.3 Hz), 7.31 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3243, 1746, 1208, 1123 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₇F₄NO₄: C, 57.15; H, 4.29; N, 3.51. Found: C, 56.95; H, 4.05; N, 3.40.

2) 4-[(4 R S, 5 S R) -2-オキソ-4- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-5-イル] ベンズアルデヒド
 10 塩化オキザリル 5.58 g (44.0ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液に –78°C でジメチルスルホキシド 6.24 mL (88.0ミリモル) のテトラヒドロフラン 30 mL 溶液を滴下した。5分間攪拌した後、(4 R S, 5 S R) -5-[4-(ヒドロキシメチル) フェニル] -4-[3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 11.71 g (29.32 ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 mL -ジクロロメタン 70 mL -ジメチルスルホキシド 30 mL 溶液を –78°C で加え、15分間攪拌した。これにトリエチルアミン 24.5 mL (176 ミリモル) を加え、室温まで昇温した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡黄色結晶 収量 11.39 g 収率 98 %

mp 132–133°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.26 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz, 13.5 Hz), 2.33 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz, 13.8 Hz), 4.30–4.37 (1H, m), 5.10 (1H, br s), 5.89 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.89 (1H, tt, $J = 2.8$ Hz, 53.1 Hz), 6.85 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 8.1 Hz), 7.30 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 10.06 (1H, s); IR (KBr) 3243, 3144, 1742, 1703, 1238, 1198, 1144, 1121, 1090 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₅F₄NO₄: C, 57.44; H, 3.81; N, 3.53. Found: C, 57.28; H, 3.87; N, 3.39.

- 3) (4 R S, 5 S R)-5-(4-ホルミルフェニル)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *t e r t*-ブチル
 4-[(4 R S, 5 S R)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]ベンズアルデヒド 1.1.
 2.9 g (28.41ミリモル)、二炭酸ジ-*t e r t*-ブチル 7.44 g (34.1ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.35 g (2.84ミリモル)
 のアセトニトリル 50 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
 白色結晶 収量 1.2. 3.8 g 収率 88%
 mp 143-144°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.53 (9H, s), 2.59 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 14.6 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.3 Hz), 4.85-4.91 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.84 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.37 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 8.0 Hz), 7.05 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.99 (1H, s);
 IR (KBr) 1804, 1690, 1364, 1348, 1304, 1196, 1155, 1121, 1092, 1061 cm⁻¹;
 Anal. Calcd for C₂₄H₂₃F₄N₂O₆: C, 57.95; H, 4.66; N, 2.82. Found: C, 57.88; H, 4.49; N, 2.71.
- 4) N-[(1 R S, 2 S R)-2-(4-ホルミルフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 *t e r t*-ブチル
 (4 R S, 5 S R)-5-(4-ホルミルフェニル)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *t e r t*-ブチル 1.2. 2.0 g (24.53ミリモル)のメタノール 20 ml-テトラヒドロフラン 50 ml 溶液に水酸化ナトリウム 1.03 g (25.8ミリモル)のメタノール 15 ml 溶液を氷冷下加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した

後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 8. 681 g 収率 75 %

mp 140-142°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.36 (9H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.54 (1H, br s), 4.04-4.13 (1H, m), 4.63 (1H, br d, J = 8.1 Hz), 5.06 (1H, br s), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 8.3 Hz), 7.26 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.1 Hz), 10.03 (1H, s); IR (KBr) 3358, 1684, 1530, 1277, 1211, 1169, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₂₅F₄N₀₅·0.5H₂O: C, 57.50; H, 5.45; N, 2.92. Found: C, 57.33; H, 5.27; N, 2.89.

実施例 3 2 6

N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-ホルミルフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-ホルミルフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] カルバミン酸 tert-ブチル 8. 465 g (17. 96ミリモル)、トリフルオロ酢酸 20 mL のテトラヒドロフラン 20 mL 溶液を 0. 5 時間 50°C で攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して褐色液体を得た。

上で得た液体、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 3. 38 g (18. 0ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 2. 75 g (18. 0ミリモル) をアセトニトリル 60 mL 中で攪拌しながら 1-Eチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 3. 44 g (18. 0ミリモル) を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 2 / 1-3 / 2)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサン

ンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 4. 388 g 収率 45%

mp 164–166°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.96–2.04 (2H, m), 2.15–2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.6 Hz), 3.96 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.65–4.74 (1H, m), 5.18 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.82 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.97–7.11 (5H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz), 10.03 (1H, s); IR (KBr) 3503, 10 3252, 1694, 1636, 1537, 1285, 1190, 1107, 775 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_4$: C, 66.54; H, 5.03; N, 2.59. Found: C, 66.20; H, 5.00; N, 2.32.

実施例 3 2 7

N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-ホルミルフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0. 300 g (0. 55 15 4 ミリモル)、ピペリジン 0. 11 ml (1. 1 ミリモル)、酢酸 0. 06 ml (1. 1 ミリモル) のメタノール 10 ml 溶液を室温で 1 時間攪拌した後、シアノ水素化ほう素ナトリウム 70 mg (1. 1 ミリモル) を室温で加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集め 20 た有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 2 -クロロホルム/メタノール = 20 / 1)、ヘキサンより沈殿化して、3 種の生成物を得た。

N- [(1 R S, 2 S R) -2-ヒドロキシ-2- [4- (ピペリジノメチル) フェニル] -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 25 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

白色粉末 収量 0. 127 g 収率 38%

mp 104–106°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.40–1.46 (2H, m), 1.53–1.60 (4H, m), 1.94–2.02 (2H, m), 2.15–2.22 (2H, m), 2.37 (4H, br s), 2.65 (2H, t, J

= 5.6 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.9 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.7 Hz), 3.46 (2H, s), 3.67 (1H, br s), 4.68-4.75 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.1 Hz), 5.90 (1H, td, J = 5.1 Hz, 12.3 Hz), 6.19 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.8 Hz), 7.01-7.15 (5H, m), 7.26-7.33 (3H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3258, 2932, 1632, 1535, 1285, 1198, 1113 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₃₈F₄N₂O₃·1.0H₂O: C, 66.86; H, 6.41; N, 4.46. Found: C, 66.55; H, 6.35; N, 4.54.

10 N- [(1R S, 2S R)-2-[4-[シアノ(ピペリジノ)メチル]フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
白色粉末 収量 3.5 mg

mp 152-154°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.43-1.67 (6H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.51 (4H, br s), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.74-2.84 (1H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.78 (0.5H, d, J = 3.9 Hz), 3.81 (0.5H, d, J = 4.2 Hz), 4.67-4.74 (1H, m), 4.81 (1H, s), 5.06-5.93 (1H, m), 5.79-5.84 (1H, m), 5.88-5.96 (1H, m), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.17-6.24 (1H, m), 6.94-7.17 (6H, m), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3353, 2940, 1638, 1522, 1202, 1121 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₆H₃₇F₄N₃O₃: C, 68.02; H, 5.87; N, 6.61. Found: C, 67.81; H, 6.02; N, 6.54.

25 N- [(1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
白色粉末 収量 4.1 g

mp 151-152°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.75 (1H, t, J = 5.7 Hz), 1.96-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.7 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.61 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.68-4.75 (1H, m), 4.71 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.06 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.77

(1H, d, J = 8.1 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.4 Hz, 11.7 Hz), 6.22 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.96–7.16 (6H, m), 7.29 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (2H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3270, 2932, 1638, 1522, 1202, 1123 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₉F₄NO₄·0.1H₂O: C, 66.07; H, 5.40; N, 2.57. Found: C, 65.88; H, 5.29; N, 2.47.

実施例328

N-[(1R S, 2S R) -2-(6-クロロピリジン-3-イル) -2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] カルバミン酸tert-ブチル

10 1) 3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジルアルコール 10. 5 g (46. 8ミリモル)、トリエチルアミン 7. 83 ml (56. 2ミリモル) の酢酸エチル 80 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホニル 5. 90 g (51. 5ミリモル) の酢酸エチル 20 ml 溶液を滴下し、そのまま 10 分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。

3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル 10. 66 g (46. 83ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 100 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 1. 87 g (46. 8ミリモル) を加え、そのまま 0. 5 時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温で加え、60°Cで一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1–6/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 17. 22 g 収率 85%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.36 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.52 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.89 (1H, t, J = 2.8 Hz, 53.2 Hz), 7.05–7.07 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.29 (1H,

t, J = 8.3 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 8.3 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 8.3 Hz), 8.92 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 2.7 Hz); IR (neat) 1738, 1694, 1582, 1364, 1302, 1277, 1196, 1113 cm⁻¹

2) (2RS, 3RS)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-5- [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 10.8 g (79.0ミリモル)をジエチルエーテル50m1中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム5.98 g (158ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、10 水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル17.14 g (39.51ミリモル)のジエチルエーテル50m1溶液を氷冷下で加え、そのまま20分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回15 抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 13.52 g 収率 79%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.97 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.90-3.07 (3H, m), 3.28 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.93 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.10 (1H, t, J = 3.3 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.2 Hz), 6.95 (1H, s), 6.98-7.07 (2H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (1H, ddd, J = 0.5 Hz, 2.5 Hz, 8.3 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 0.9 Hz, 2.1 Hz); IR (neat) 3353, 1728, 1588, 1460, 1375, 1302, 1279, 1198, 1119, 1026 cm⁻¹

25 3) (2RS, 3RS)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 (2RS, 3RS)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 13.52 g (31.02ミリモル)、水酸化ナトリウム 2.48 g (62.0ミリモル)、

メタノール 50m1、テトラヒドロフラン 20m1、水 50m1 の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧除去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡黄色結晶 収量 11.32g 収率 90%

mp 88-91°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.92-3.11 (3H, m), 5.10 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 5.88 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.1 Hz), 6.99-7.10 (3H, m), 7.23 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.4 Hz), 8.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz); IR (KBr) 3364, 2900-2400, 1686, 1590, 1462, 1316, 1279, 1227, 1202, 1113, 1082 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_4\text{NO}_4$: C, 50.08; H, 3.46; N, 3.44. Found: C, 50.01; H, 3.53; N, 3.42.

4) (4RS, 5SR)-5-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2RS, 3RS)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 10.94g (26.83ミリモル) のテトラヒドロフラン 80m1 溶液にトリエチルアミン 4.49m1 (32.2ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 8.12g (29.5ミリモル) を加え、65°Cで一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧除去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 8.107g 収率 75%

mp 131-132°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.31 (1H, dd, $J = 10.5$ Hz, 13.8 Hz), 2.38 (1H, dd, $J = 5.1$ Hz, 13.8 Hz), 4.30-4.38 (1H, m), 5.23 (1H, s), 5.83 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.91 (1H, tt, $J = 2.9$ Hz, 53.0 Hz), 6.89 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.4 Hz), 8.39 (1H, d, $J = 2.4$ Hz); IR (KBr) 3252, 1740, 1208, 1134, 1105, 758 cm^{-1} ; Anal. Calcd

for $C_{17}H_{13}ClF_4N_2O_3$: C, 50.45; H, 3.24; N, 6.92. Found: C, 50.41; H, 3.04; N, 6.95.

- 5) (4 R S, 5 S R)-5-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン
5-カルボン酸 *tert*-ブチル

(4 R S, 5 S R)-5-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 7. 8
8.9 g (19. 49ミリモル)、二炭酸ジ-*tert*-ブチル 5. 10 g (23. 4
ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0. 24 g (1. 95ミリモル)
10 のアセトニトリル 8.0 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 9. 44.4 g 収率 9.6%

15 mp 130-131°C; 1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 1.54 (9H, s), 2.58 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 14.5 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.2 Hz), 4.83-4.93 (1H, m), 5.70 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.6 Hz, 53.0 Hz), 6.52-6.57 (2H, m), 7.01 (1H, br d, J = 8.2 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 8.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz); IR (KBr)
20 2988, 1796, 1730, 1366, 1343, 1319, 1204, 1154, 1115, 1074, 1024, 845, 760
 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{22}H_{21}ClF_4N_2O_5$: C, 52.34; H, 4.19; N, 5.55. Found: C, 52.27;
H, 4.03; N, 5.35.

6) N-[(1 R S, 2 S R)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カル
25 バミン酸 *tert*-ブチル

(4 R S, 5 S R)-5-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル 9. 144 g (18. 11ミリモル)のメタノール
10 ml-テトラヒドロフラン 5.0 ml 溶液に水酸化ナトリウム 0.76 g (1.9.

0ミリモル) のメタノール 10 ml 溶液を氷冷下加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 白色結晶 収量 8.441 g 収率 97 %

mp 119-121°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.36 (9H, s), 2.70-2.85 (2H, m), 3.86 (1H, br s), 4.00-4.09 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.95 (1H, s), 5.90 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 6.98 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.26-7.36 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J = 2.3 Hz, 8.0 Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.8 Hz); IR (KBr) 3378, 3175, 2982, 1682, 1524, 1460, 1196, 1125, 1105 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₁H₂₃ClF₄N₂O₄: C, 52.67; H, 4.84; N, 5.85. Found: C, 52.95; H, 4.88; N, 5.83.

実施例 329

N-[(1R S, 2S R)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 1) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール
 N-[(1R S, 2S R)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル 8.196 g (17.12 ミリモル) とトリフルオロ酢酸 20 ml の混合物を 1 時間室温で攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、APS-シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 6.118 g 収率 94 %

mp 97-98°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.37 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 13.7 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz), 3.34 (1H, ddd, J = 3.5 Hz, 4.2 Hz, 10.1 Hz), 3.58 (1H, br s), 4.75 (1H, d, J = 4.2 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz,

53.1 Hz), 6.98 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.1 Hz),
 7.31 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 2.6
 Hz, 8.3 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz); IR (KBr) 3358, 3065-2755, 1588, 1568,
 1454, 1279, 1202, 1119, 1100, 1047 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₆H₁₅ClF₄N₂O₂: C, 50.74;
 H, 3.99; N, 7.40. Found: C, 50.60; H, 3.72; N, 7.13.

2) N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキ
 シ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,
 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-[3-
 (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール1.
 000 g (2.640ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘ
 プテン-1-カルボン酸0.50 g (2.64ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾト
 リアゾール水和物0.40 g (2.64ミリモル)をアセトニトリル20mL中で
 搅拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸
 塩0.51 g (2.64ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エ
 チルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、
 シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエ
 ーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量1.311g 収率91%

mp 170-172°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.96-2.05 (2H, m), 2.14-2.22 (2H,
 m), 2.66 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.3 Hz), 3.01 (1H,
 dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 4.29 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.61-4.69 (1H, m), 5.08
 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.8 Hz,
 53.0 Hz), 5.94 (1H, td, J = 5.8 Hz, 11.7 Hz), 6.19 (1H, d, J = 11.4 Hz),
 6.96 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.03-7.18 (5H, m), 7.33 (1H, t, J = 8.0
 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 8.42 (1H,
 d, J = 2.7 Hz); IR (KBr) 3247, 1634, 1530, 1462, 1277, 1198, 1121 cm⁻¹; Anal.
 Calcd for C₂₈H₂₅ClF₄N₂O₃: C, 61.26; H, 4.59; N, 5.10. Found: C, 61.32; H, 4.75;
 N, 5.07.

実施例 3 3 0

N- [(1 R S, 2 S R) -2-ヒドロキシ-2- (6-フェニルピリジン-3-イル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

- 5 N- [(1 R S, 2 S R) -2- (6-クロロピリジン-3-イル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.523 g (0.953 ミリモル)、フェニルボロン酸 0.35 g (2.86 ミリモル)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 0.22 g (0.19 ミリモル)
- 10 と炭酸ナトリウム 0.40 g (3.81 ミリモル) をトルエン 10 ml-水 10 ml 中で、110°C で 3 日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
- 15 淡褐色粉末 収量 0.344 g 収率 61%
 mp 174-175°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.14-2.20 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.0 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.9 Hz), 4.25 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.70-4.79 (1H, m), 5.12 (1H, t, J = 3.3 Hz), 5.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.4 Hz), 6.21 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 1.0 Hz, 7.5 Hz), 7.03-7.17 (5H, m), 7.32 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.40-7.52 (3H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 2.3 Hz, 8.3 Hz), 7.99 (2H, dd, J = 2.1 Hz, 8.7 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.1 Hz); IR (KBr) 3270, 2932, 1640, 1518, 1478, 1277, 1200, 1123, 743, 694 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₄H₃₀F₄N₂O₃: C, 69.14; H, 5.12; N, 4.74. Found: C, 69.04; H, 5.04; N, 4.71.

実施例 3 3 1

N- [(1 R S, 2 S R) -2- (6-クロロピリジン-3-イル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -4-フルオ

ロナフタレン-1-カルボキサミド

(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 1. 000 g (2. 640 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0. 50 g (2. 564 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリニアゾール水和物 0. 40 g (2. 64 ミリモル)をアセトニトリル 20 mL 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0. 51 g (2. 64 ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 1. 338 g 収率 92%

mp 185-187°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.91 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.1 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.0 Hz), 4.68-4.78 (1H, m), 4.95 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.61 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.00 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 10.1 Hz), 7.08-7.23 (4H, m), 7.29-7.38 (2H, m), 7.42-7.56 (3H, m), 7.85 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.1 Hz); IR (KBr) 3291, 1638, 1624, 1539, 1456, 1196, 1125, 837, 766 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₇H₂₀ClF₅N₂O₃: C, 58.87; H, 3.66; N, 5.08. Found: C, 58.84; H, 3.59; N, 5.13.

実施例 332

4-フルオロ-N-[(1 R S, 2 S R) -2-ヒドロキシ-2-(6-フェニルピリジン-3-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

N-[(1 R S, 2 S R) -2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド 0. 516 g (0. 937 ミリモル)、フェニルボロン酸 0. 34 g (2. 81 ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) 0. 22 g (0. 19 ミリモル)と炭酸ナトリウム 0. 4

0 g (3.74ミリモル) をトルエン10m1-水10m1中で、110°Cで3日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、ジイソプロピルピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

褐色非晶粉末 収量0.154g 収率28%

¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.95 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 14.1 Hz), 4.82-4.90 (1H, m), 5.12 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.32 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.92 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 10.2 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.15 (1H, s), 7.19-7.53 (9H, m), 7.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.97-8.07 (4H, m), 8.82 (1H, d, J = 2.4 Hz); IR (KBr) 3289, 1644, 1601, 1532, 1476, 1264, 1236, 1202, 1123, 758 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₃H₂₅F₅N₂O₃: C, 66.89; H, 4.25; N, 4.73. Found: C, 66.57; H, 4.13; N, 4.82.

15 実施例333

5-クロロ-N-[(1R,S, 2S,R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド
 (1R,S, 2S,R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール0.200g (0.554ミリモル)、5-クロロ-1-ナフトエ酸0.11g (0.55ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物85mg (0.55ミリモル)をアセトニトリル10m1中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.11g (0.55ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量0.258g 収率85%

mp 174-175°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.87 (1H, dd, J = 10.7 Hz,

14.9 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.7 Hz, 14.0 Hz), 4.64 (1H, d, J = 3.3 Hz), 4.75-4.84
 (1H, m), 5.06 (1H, t, J = 4.1 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.3 Hz), 6.93
 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.04-7.16 (5H, m), 7.26-7.32 (3H, m), 7.45-7.62 (5H,
 m), 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3270, 1634, 1537, 1512, 1227, 1192,
 5 1119, 785 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₁ClF₆NO₃: C, 61.16; H, 3.85; N, 2.55. Found:
 C, 61.23; H, 3.86; N, 2.39.

実施例 3 3 4

5-フルオロ-N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキ
 シ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] ナフ
 10 タレン-1-カルボキサミド

(1 R S, 2 S.R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- [3- (1, 1,
 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール 0.200 g (0.
 554 ミリモル)、5-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.55 ミリモル)、
 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 85 mg (0.55 ミリモル) をアセト
 15 ニトリル 1.0 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル)
 カルボジイミド・塩酸塩 0.11 g (0.55 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌
 した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸
 マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留
 物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

20 白色粉末 収量 0.240 g 収率 81%

mp 178-180°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.89 (1H, dd, J = 10.7 Hz,
 14.6 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.7 Hz), 4.73 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.75-4.84
 (1H, m), 5.07 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.98
 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.05-7.17 (6H, m), 7.26-7.35 (3H, m), 7.41-7.55 (4H,
 m), 8.12 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3275, 1640, 1541, 1512, 1250, 1229,
 25 1198, 1128, 785 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₈H₂₁ClF₆NO₃: C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63.
 Found: C, 63.09; H, 4.24; N, 2.56.

実施例 3 3 5

N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3-

(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル) プロパン-1-オン

5 マグネシウム 14. 1 g (579ミリモル)、ヨウ素1かけらをジエチルエーテル 100m1 中で攪拌しながら、3-メチルプロモベンゼン 90. 0 g (526ミリモル) のジエチルエーテル 200m1 溶液を室温でゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で一晩攪拌した。この反応液を-78℃に冷却して 2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオン酸 25. 61 g (175. 4ミリモル) のジエチルエーテル 100m1 溶液を滴下し、4時間加熱還流した。反応液に氷冷下 1 規定塩酸を滴下した。ジエチルエーテル層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めたジエチルエーテル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン-ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。

15 淡黄色液体 収量 27. 97 g 収率 72%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.45 (3H, s), 6.29 (1H, tt, J = 5.5 Hz, 53.6 Hz), 7.42 (1H, dt, J = 1.2 Hz, 7.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 0.6 Hz, 7.8 Hz), 7.89-7.92 (2H, m); IR (neat) 1698, 1240, 1142, 1115, 1092, 789, 770, 743 cm⁻¹

2) 2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル) プロパン-1-オール

2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル) プロパン-1-オン 9. 11 g (41. 4ミリモル) のメタノール 50m1 溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム 0. 76 g (20ミリモル) を少しづつ加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 6. 131 g 収率 67%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.35 (1H, d, J = 4.8 Hz), 2.39 (3H, s), 4.95-5.10 (1H, m), 5.97 (1H, ddt, J = 3.3 Hz, 8.1 Hz, 53.2 Hz), 7.21-7.36 (4H, m);

IR (neat) 3426, 1240, 1161, 1107, 1059, 762, 743 cm⁻¹

- 3) チオ酢酸O-フェニルO-[2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル)プロピル]
- 2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オール
 5 3. 814 g (17. 17ミリモル) とフェニルクロロチオノホルメート3. 26 g (18. 9ミリモル) のアセトニトリル40 ml 溶液に4-N, N-ジメチルアミノピリジン4. 62 g (37. 8ミリモル) を氷冷下加え、室温で一晩攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、アセトニトリルで洗浄した。集めたろ液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。
- 無色液体 収量6. 189 g 収率100%
- ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.41 (3H, s), 5.89 (1H, tt, J = 5.0 Hz, 53.0 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.21-7.49 (7H, m); IR (neat) 1591, 1489, 1279, 1211, 1127, 1107, 1065, 774, 689 cm⁻¹
- 15 4) 1-メチル-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンゼン
 チオ酢酸O-フェニルO-[2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル)プロピル] 6. 189 g (17. 27ミリモル)、水素化トリプチルスズ7. 49 g (25. 7ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 0. 56 g (3. 43ミリモル) のベンゼン50 ml 溶液を80°Cで6時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン)、目的物を得た。
- 無色液体 収量1. 412 g 収率40%
- ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.36 (3H, s), 3.24 (2H, t, J = 17.7 Hz), 5.69 (1H, tt, J = 3.5 Hz, 53.7 Hz), 7.08-7.15 (3H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (neat) 1165, 1101, 1057 cm⁻¹
- 5) 3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-3-オキソプロピオン酸エチル
 1-メチル-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンゼン1. 363 g (6. 611ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド1. 18 g (6. 61ミリ

モル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 30 mg の四塩化炭素 20 mL 溶液を 1.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をヘキサンで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、3-(2, 2', 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジルプロミドの粗生成物を無色液体として得た。

(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 1.39 g (6.61 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 30 mL 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.26 g (6.61 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得た 3-(2, 2', 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジルプロミドの 1, 2-ジメトキシエタン 10 mL 溶液を室温で加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量 1.849 g 収率 68%

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.22 (2H, t, J = 18.0 Hz), 3.32 (1H, d, J = 7.5 Hz), 3.33 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, dq, J = 1.7 Hz, 7.2 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.7 Hz), 5.63 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 53.6 Hz), 7.08-7.24 (6H, m), 7.97 (2H, dd, 5.6 Hz, 8.9 Hz); IR (neat) 1738, 1688, 1599, 1508, 1233, 1159, 1101, 849 cm^{-1}

20 6) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2', 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸エチル 塩化亜鉛 1.22 g (8.92 ミリモル) をジエチルエーテル 30 mL 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 0.68 g (17.8 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、25 水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(2, 2', 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-3-オキソプロピオン酸エチル 1.849 g (4.462 ミリモル) のジエチルエーテル 20 mL 溶液を氷冷下で加え、そのまま 20 分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出し

た。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量1. 378 g 収率74%

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.92 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 2.98 (2H, s), 3.20 (2H, t, $J = 17.9$ Hz), 3.87 (2H, dq, $J = 2.0$ Hz, 7.2 Hz), 5.01 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 5.66 (1H, tt, $J = 3.3$ Hz, 53.7 Hz), 7.01-7.11 (5H, m), 7.22 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.37 (2H, dd, $J = 5.3$ Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3445, 1715, 1607, 1512, 1375, 1346, 1223, 1159, 1100, 1057, 839 cm^{-1}
- 10 7) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸エチル 1. 378 g (3. 309ミリモル)、水酸化ナトリウム0. 26 g (6. 62ミリモル)、
- 15 メタノール10m1、水5m1、テトラヒドロフラン10m1の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1規定塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸の粗生
- 20 成物を液体として得た。

上で得た液体のテトラヒドロフラン30m1溶液にトリエチルアミン0. 55m1 (3. 97ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド1. 00 g (3. 64ミリモル)を加え、65°Cで一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量1. 022 g 収率80%

mp 91-93°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.24 (1H, dd, $J = 10.1$ Hz, 14.0 Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz, 13.5 Hz), 3.22 (2H, t, $J = 17.9$ Hz), 4.21-4.28

(1H, m), 5.15 (1H, s), 5.72 (1H, tt, J = 3.0 Hz, 53.9 Hz); 5.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.95 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.10-7.18 (3H, m), 7.28 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.1 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3241, 1757, 1740, 1512, 1343, 1223, 1167, 1094, 1051, 835, 712 cm⁻¹; Anal. Calcd for 5 C₁₉H₁₆F₆NO₂: C, 59.22; H, 4.19; N, 3.63. Found: C, 59.20; H, 4.22; N, 3.66.

8) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル)フェニル]プロパン-1-オール (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 0. 880 g (2. 284ミリモル)と水酸化ナトリウム 0. 37 g (9. 14ミリモル)をエタノール 10m l-水 0. 5m l 中で、3時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、APS-シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

15 白色結晶 収量 0. 462 g 収率 60% mp 98-99°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.36 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 13.5 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.8 Hz), 3.26-3.32 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.07 (1H, d, J = 37.2 Hz), 6.15 (1H, dt, J = 7.2 Hz, 53.8 Hz), 7.05-7.14 (3H, m), 7.28-7.43 (5H, m); IR (KBr) 3100-2750, 1508, 1406, 1362, 1223, 1103, 1042 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₈H₁₇F₄NO: C, 63.71; H, 5.05; N, 4.13. Found: C, 63.49; H, 5.07; N, 4.12.

9) N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル)フェニル]プロパン-1-オール 0. 100 g (0. 295ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 5.5 mg (0. 29ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 4.5 mg (0. 29ミリモル)をアセトニトリル 10m l 中で攪拌しながら 1-エ

チル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 5.6 mg (0.29 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.122 g 収率 81 %

mp 165-167°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.7 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.6 Hz), 3.69 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.64-4.73 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.89 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.3 Hz), 6.06 (1H, d, J = 37.2 Hz), 6.14 (1H, dt, J = 7.2 Hz, 53.7 Hz), 6.17 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.03-7.19 (5H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.41-7.48 (3H, m); IR (KBr) 3272, 2938, 1638, 1512, 1345, 1227, 1182, 1101, 1038, 772 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₇F₄N₂O₂: C, 70.72; H, 5.34; N, 2.75. Found: C, 70.43; H, 5.26; N, 2.71.

実施例 3 3 6

4-フルオロ-N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル)フェニル]プロパン-1-オール 0.100 g (0.295 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 5.6 mg (0.29 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 4.5 mg (0.29 ミリモル) をアセトニトリル 1.0 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 5.6 mg (0.29 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.122 g 収率 81 %

mp 184–185°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.81 (1H, dd, $J = 10.7$ Hz, 14.3 Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 14.6 Hz), 3.49 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 4.73–4.82 (1H, m), 5.10 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 5.89 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 37.2$ Hz), 6.12 (1H, dt, $J = 7.2$ Hz, 53.7 Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 10.1 Hz), 7.09 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.16–7.57 (9H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3275, 1642, 1512, 1229, 1051, 837, 760 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{NO}_2$: C, 68.10; H, 4.34; N, 2.74. Found: C, 67.77; H, 4.19; N, 2.74.

実施例 3 7

10 N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル

1) (4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カ

15 ルボン酸tert-ブチル

(4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.368 g (6.145ミリモル)、二炭酸ジtert-ブチル 1.61 g (7.37ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 75 mg (0.61ミリモル) のアセ

20 トニトリル 30 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 3.014 g 収率 100%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.51 (9H, s), 2.57 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 14.0 Hz), 2.90 (1H, dd, $J = 4.4$ Hz, 14.4 Hz), 3.11 (2H, br t, $J = 18.3$ Hz), 4.77–4.87 (1H, m), 5.67 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.69 (1H, tt, $J = 3.2$ Hz, 53.8 Hz), 6.60–6.64 (2H, m), 6.93 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.03–7.16 (4H, m); IR (neat) 2982, 1817, 1723, 1514, 1360, 1302, 1227, 1155, 1101, 1067 cm^{-1}

2) N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-

[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル

(4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル 3. 014 g (6. 209ミリモル) のテトラヒドロフラン 30 mL 溶液に水酸化ナトリウム 0. 26 g (6. 52ミリモル) のメタノール 10 mL 溶液を氷冷下加え、0°Cで0. 5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 2. 367 g 収率 83%

mp 168-169°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.30 (9H, s), 2.64-2.78 (2H, m), 3.21 (2H, t, J = 17.7 Hz), 4.05 (1H, br s), 4.54 (1H, s), 4.87 (1H, br s), 5.08 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 5.70 (1H, tt, J = 3.9 Hz, 53.4 Hz), 7.01-7.10 (5H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3349, 1680, 1535, 1227, 1173, 1113, 1007, 837 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₂₆F₆NO₃: C, 60.13; H, 5.70; N, 3.05. Found: C, 60.04; H, 5.73; N, 2.91.

実施例 3 3 8

N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)フェニル]プロパン-1-オール
N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル 2. 188 g (4. 762ミリモル) とトリフルオロ酢酸 10 mL の混合物を1時間室温で攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、APS-シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、目的物を

得た。

黄色液体 収量 1. 720 g 収率 100 %

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.35 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 13.7 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.5 Hz), 3.24 (2H, t, J = 18.6 Hz), 3.25–3.29 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.70 (1H, tt, J = 3.2 Hz, 53.8 Hz), 7.04–7.16 (5H, m), 7.28 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 3365–2860, 1605, 1508, 1223, 1157, 1101, 1057, 837 cm⁻¹

2) N-[(1 R S, 2 S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)フェニル]ベンジル]エチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)フェニル]プロパン-1-オール 0. 300 g (0. 835 ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0. 16 g (0. 83 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0. 13 g (0. 83 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で搅拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0. 16 g (0. 83 ミリモル) を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0. 325 g 収率 74 %

mp 165–166°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.95–2.04 (2H, m), 2.16–2.22 (2H, m), 2.64–2.68 (2H, m), 2.74 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.4 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.22 (2H, t, J = 18.0 Hz), 3.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.65–4.74 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.68 (1H, tt, J = 3.4 Hz, 53.7 Hz), 5.70 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.7 Hz), 6.21 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.02–7.10 (4H, m), 7.14–7.17 (3H, m), 7.7.28 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3281, 1638, 1514, 1229, 1105, 835 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₈F₆NO₂: C, 68.04;

H, 5.33; N, 2.65. Found: C, 67.89; H, 5.34; N, 2.47.

実施例 3 3 9

4-フルオロ-N- [(1R S, 2S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル) ベンジル] エチル] ナフ

5 タレン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R) -2-アミノ-1- (4-フルオロフェニル) -3- [3- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル) フェニル] プロパン-1-オール 0.300 g (0.835 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.16 g (0.83 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.13 g (0.83 ミリモル) をアセ

10 トニトリル 1.0 m l 中で攪拌しながら 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.16 g (0.83 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.349 g 収率 79%

mp 172-173°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.86 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.3 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.1 Hz), 3.20 (2H, t, J = 17.9 Hz), 4.73-4.82 (1H, m), 4.92 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.06 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.69 (1H, tt, J = 3.5 Hz, 53.5 Hz), 6.90 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 10.1 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.14-7.29 (5H, m), 7.43 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.50-7.55 (3H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3274, 1644, 1539, 1514, 1236, 1103, 1055, 837, 760 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₃F₆N₂O₂: C, 65.54; H, 4.36; N, 2.64. Found: C, 65.53; H, 4.39; N, 2.34.

実施例 3 4 0

5-クロロ-N- [(1R S, 2S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)フェニル]プロパン-1-オール 0.300 g (0.835ミリモル)、5-クロロ-1-ナフトエ酸 0.16 g (0.83ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリシアゾール水和物 0.13 g (0.83ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で搅拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.16 g (0.83ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.285 g 収率 62%

mp 174-175°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.85 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.3 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 14.7 Hz), 3.21 (2H, t, J = 18.0 Hz), 4.75-4.85 (1H, m), 4.90 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.05 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.69 (1H, tt, J = 3.6 Hz, 53.7 Hz), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.05-7.29 (8H, m), 7.45-7.56 (5H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3275, 1638, 1539, 1514, 1233, 1100, 837, 785, 708 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₃ClF₆NO₂: C, 63.57; H, 4.23; N, 2.56. Found: C, 63.59; H, 4.14; N, 2.68.

実施例 341

N-[(1R S, 2S R)-1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル

1) 2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロピオン酸エチル
3-トリル酢酸エチル 30.92 g (173.5ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド 150 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 15.3 g (382ミリモル) を加え、室温で 0.5 時間搅拌した。これにヨウ化メチル 32.2 ml (520ミリモル) を 0°C で加え、室温で一晩搅拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=50/1-15/1)、目的物を得た。

無色液体 収量30.22g 収率84%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.56 (6H, s), 2.35 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.03-7.22 (4H, m); IR (neat) 2976, 1730, 1252, 1146, 702 cm⁻¹

2) 2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オール

水素化リチウムアルミニウム3.52g (92.9ミリモル)のテトラヒドロフラン150m1懸濁液に、氷冷下、2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロピオノ酸エチル19.16g (92.88ミリモル)のテトラヒドロフラン100m1溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水3.5m1、15%水酸化ナトリウム水溶液3.5m1、水9m1を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。

無色液体 収量12.99g 収率85%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.22 (1H, t, J = 6.6 Hz), 1.33 (6H, s), 2.36 (3H, s), 3.61 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.17-7.27 (3H, m); IR (neat) 3370, 2963, 1042, 783, 704 cm⁻¹

3) 2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロパナール

塩化オキザリル15.1g (119ミリモル)のテトラヒドロフラン150m1溶液に-78℃でジメチルスルホキシド16.8m1 (237ミリモル)のテトラヒドロフラン50m1溶液を滴下した。5分間攪拌した後、2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オール12.99g (79.09ミリモル)のテトラヒドロフラン80m1溶液を-78℃で加え、15分間攪拌した。これにトリエチルアミン66.1m1 (475ミリモル)を加え、室温まで昇温した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量11.72g 収率91%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.45 (6H, s), 2.36 (3H, s), 7.07-7.7.12 (3H, m), 7.27 (1H, t, J = 8.0 Hz), 9.49 (1H, s); IR (neat) 2975, 1728, 785, 704 cm⁻¹

5 4) 1-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)-3-メチルベンゼン

(ジエチルアミノ) サルファートリフルオリド7.31g (45.4ミリモル) の塩化メチレン20m1溶液に-78°Cで2-メチル-2-(3-メチルフェニル) プロパナール7.360g (45.37ミリモル) の塩化メチレン10m1溶液を室温で加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液に水を加え、攪拌した後、塩化メチレン層を分離した。水層はジエチルエーテルで抽出し、集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン-ヘキサン/酢酸エチル=30/1)、目的物を得た。

無色液体 収量2.747g 収率33%

15 ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.33 (3H, dd, J = 1.5 Hz, 16.2 Hz), 1.40 (3H, dd, J = 2.0 Hz, 16.4 Hz), 2.37 (3H, s), 5.29 (1H, dd, J = 13.8 Hz, 45.3 Hz), 7.14-7.18 (3H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz); IR (neat) 2988, 1387, 1157, 1036, 775, 702 cm⁻¹

15 5) 2-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル

20 1-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)-3-メチルベンゼン2.747g (14.91ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド2.65g (14.9ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)0.1g の四塩化炭素30m1溶液を1.5時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をヘキサンで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジルプロミドの粗生成物を黄色液体として得た。

(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル3.13g (14.9ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン40m1溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフ

イン懸濁物 0.60 g (14.9ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得た液体の 1, 2-ジメトキシエタン 10 mL 溶液を室温で加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量 3.484 g 収率 60%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.23-1.39 (6H, m), 3.34 (1H, d, J = 7.5 Hz), 3.35 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.55 (0.5H, t, J = 7.7 Hz), 4.58 (0.5H, t, J = 7.5 Hz), 5.25 (0.5H, dd, J = 14.1 Hz, 45.0 Hz), 5.26 (0.5H, dd, J = 13.4 Hz, 45.2 Hz), 7.10 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.16-7.24 (4H, m), 7.97 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (neat) 2986, 1736, 1686, 1599, 1508, 1269, 1236, 1159, 1032, 849 cm⁻¹

6) (2RS, 3RS)-2-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル

塩化亜鉛 2.37 g (17.4ミリモル) をジエチルエーテル 50 mL 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 1.32 g (34.8ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル 3.412 g (8.695ミリモル) のジエチルエーテル 20 mL 溶液を氷冷下で加え、そのまま 20 分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 3/1)、目的物を得た。

無色液体 収量 2.919 g 収率 85%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.25-1.42 (6H, m), 2.89-2.93 (1H, m), 2.96-3.05 (3H, m), 3.86 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.00 (1H, t, J = 3.7

Hz), 5.24 (1H, dd, J = 14.2 Hz, 45.2 Hz), 7.00-7.29 (6H, m), 7.37 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.8 Hz); IR (neat) 3445, 2986, 1728, 1605, 1510, 1375, 1225, 1159, 1032, 839 cm⁻¹

- 7) (4R S, 5S R) -4- [3- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) ベンジル] -5- (4-フルオロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2R S, 3R S) -2- [3- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) ベンジル] -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオニ酸エチル 2.849 g (7.223ミリモル)、水酸化ナトリウム 0.58 g (14.4ミリモル)、メタノール 10ml、水 10ml、テトラヒドロフラン 10ml の混合物を室温で一晩搅拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2R S, 3R S) -2- [3- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) ベンジル] -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオニ酸の粗生成物を液体として得た。
- 15 上で得た液体のテトラヒドロフラン 40ml 溶液にトリエチルアミン 1.21 ml (8.67ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 2.19 g (7.95ミリモル) を加え、65°Cで一晩搅拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。
- 20 白色固体 収量 2.245 g 収率 8.6%
 mp 130-131°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.28-1.41 (6H, m), 2.20-2.36 (2H, m), 4.21-4.30 (1H, m), 4.97 (1H, s), 5.24 (0.5H, dd, J = 13.7 Hz, 44.9 Hz), 5.25 (0.5H, dd, J = 14.0 Hz, 45.2 Hz), 5.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.01-7.39 (8H, m); IR (KBr) 3250, 1742, 1514, 1236, 1223, 1022, 849 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₀H₂₀F₃NO₂·0.1H₂O: C, 65.78; H, 5.58; N, 3.84. Found: C, 65.64; H, 5.50; N, 3.96.
- 8) (4R S, 5S R) -4- [3- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) ベンジル] -5- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 t e r t -ブチル

(4 R S, 5 S R) -4- [3- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) ベンジル] -5- (4-フルオロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2. 124 g (5. 845 ミリモル)、二炭酸ジ-tert-ブチル 1. 53 g (7. 01 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 71 mg (0. 58 ミリモル) のアセトニトリル 40 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 3 / 1 - 2 / 1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 2. 633 g 収率 97%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.24-1.38 (6H, m), 1.49 (4.5H, s), 1.53 (4.5H, s), 2.55-2.64 (1H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 4.79-4.86 (1H, m), 5.10 (0.5H, dd, J = 13.2 Hz, 45.0 Hz), 5.17 (0.5H, dd, J = 14.6 Hz, 45.2 Hz), 5.66 (0.5H, d, J = 7.2 Hz), 5.67 (0.5H, d, J = 6.6 Hz), 6.59-6.65 (1H, m), 6.67 (0.5H, s), 6.82 (0.5H, s), 6.91-6.98 (2H, m), 7.04-7.17 (4H, m); IR (neat) 2984, 1817, 1723, 1514, 1358, 1308, 1229, 1155, 1069 cm⁻¹

9) N- [(1 R S, 2 S R) -1- [3- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) ベンジル] -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] カルバミン酸 tert-ブチル

(4 R S, 5 S R) -4- [3- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) ベンジル] -5- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 2. 584 g (5. 575 ミリモル) のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液に水酸化ナトリウム 0. 22 g (5. 57 ミリモル) のメタノール 5 ml 溶液を氷冷下加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。

白色固体 収量 2. 300 g 収率 94%

mp 148-149°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.28-1.41 (6H, m), 1.34 (9H, s), 2.65 (1H, dd, J = 10.1 Hz, 14.3 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 4.7 Hz, 14.3 Hz), 3.38 (1H, br s), 4.09 (1H, br s), 4.50 (1H, br d, J = 6.9 Hz), 4.90 (1H, br s), 5.27 (1H, dd, J = 13.7 Hz, 45.2 Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.11-7.13

(2H, m), 7.18-7.31 (2H, m), 7.37 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3366, 2988, 1682, 1532, 1514, 1225, 1171, 1007 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₄H₃₀F₃N₀₃: C, 65.89; H, 6.91; N, 3.20. Found: C, 65.62; H, 6.88; N, 3.22.

実施例 3 4 2

- 5 N- [(1 R S, 2 S R) -1- [3- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) ベンジル] -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 1) (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-3- [3- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) フェニル] -1- (4-フルオロフェニル) プロパン-1-オール
 10 N- [(1 R S, 2 S R) -1- [3- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) ベンジル] -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] カルバミン酸 t
 e r t-ブチル 2. 139 g (4. 889 ミリモル) とトリフルオロ酢酸 10 mL
 の混合物を 1 時間室温で攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナ
 15 トリウムで乾燥、APS-シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 1. 650 g 収率 100 %

- ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.31 (3H, d, J = 15.3 Hz), 1.38 (3H, d, J = 14.7 Hz), 2.36 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 13.5 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 3.2 Hz, 13.4 Hz), 3.25-3.32 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 13.8 Hz, 45.3 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.11-7.33 (4H, m), 7.37 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3360-2860, 1605, 1508, 1387, 1373, 1223, 1157, 1034, 839 cm⁻¹

- 2) N- [(1 R S, 2 S R) -1- [3- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) ベンジル] -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-3- [3- (1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) フェニル] -1- (4-フルオロフェニル) プロパン-1-オール 0. 200 g (0. 593 ミリモル) 、 6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カル

ポン酸 0. 11 g (0. 59ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 91 mg (0. 59ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0. 11 g (0. 59ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。
得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0. 184 g 収率 61 %

10 mp 102-104°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.25-1.39 (6H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.69-2.82 (1H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 3.79 (0.5H, d, J = 3.9 Hz), 3.82 (0.5H, d, J = 3.9 Hz), 4.65-4.74 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.24 (0.5H, dd, J = 14.0 Hz, 45.2 Hz), 5.27 (0.5H, dd, J = 13.5 Hz, 45.0 Hz), 5.70 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.88-5.96 (1H, m), 6.20 (1H, d, J = 12.3 Hz), 6.91-6.95 (1H, m), 7.02-7.34 (8H, m), 7.43 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3295, 2938, 1638, 1510, 1225, 1034, 772 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₃₂F₃NO₂·0.1H₂O: C, 73.09; H, 6.37; N, 2.75. Found: C, 72.87; H, 6.31; N, 2.62.

実施例 3 4 3

20 4-フルオロ-N-[(1R S, 2S R) -1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ナフトタレン-1-カルボキサミド
(1R S, 2S R) -2-アミノ-3-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール 0. 200 g (0. 593 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0. 11 g (0. 59 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 91 mg (0. 59 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0. 11 g (0. 59 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸

マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.218 g 収率 72%

5 mp 163-165°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.24-1.38 (6H, m), 2.74-2.87 (1H, m), 3.07 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.3 Hz), 3.62-3.64 (1H, m), 4.74-4.83 (1H, m), 5.07 (0.5H, t, J = 4.1 Hz), 5.08 (0.5H, t, J = 3.9 Hz), 5.22 (0.5H, dd, J = 14.9 Hz, 45.2 Hz), 5.27 (0.5H, dd, J = 13.4 Hz, 44.9 Hz), 5.86 (0.5H, d, J = 8.1 Hz), 5.88 (0.5H, d, J = 8.1 Hz), 6.96-7.37 (8H, m), 7.43-7.57 (4H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3291, 1642, 1626, 1512, 1231, 837, 768 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₇F₄NO₂·0.2H₂O: C, 70.22; H, 5.38; N, 2.73. Found: C, 69.96; H, 5.24; N, 2.70.

実施例 344

N-[(1R S, 2S R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-ネオペンチルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 4-ネオペンチル安息香酸

塩化アルミニウム4.43 g (33.2ミリモル) の塩化メチレン20m1懸濁液に攪拌しながら、塩化トリクロロアセチル6.04 g (33.2ミリモル) の塩化メチレン10m1溶液を-78°Cで滴下した。反応液を15分攪拌した後、-50°Cに昇温し、ネオペンチルベンゼン4.922 g (33.20ミリモル) の塩化メチレン10m1溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、混合物の塩化メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をテトラヒドロフラン30m1に溶かし、水酸化カリウム3.73 g (66.4ミリモル) を水40m1に溶かした溶液を加え、室温で10分攪拌した。反応液をジエチルエーテルと水で希釈し、水層を分離した。得られた水溶液を濃塩酸で酸性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、目的物を得た。

褐色結晶 収量 5. 343 g 収率 84%

ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 193-194°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.92 (9H, s), 2.58 (2H, s), 2.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.02 (1H, br s); IR (KBr) 5 3100-2550, 1682, 1426, 1319, 1296, 951, 731 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 74.97; H, 8.39. Found: C, 74.85; H, 8.47.

2) 4-ネオペンチルベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム 1. 13 g (29. 9ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 懸濁液に、氷冷下、4-ネオペンチル安息香酸 3. 830 g (19. 92ミリモル) のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を氷冷した後、水 1 ml、15%水酸化ナトリウム水溶液 1 ml、水 2. 5 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 6 / 1-3 / 1)、目的物を得た。

黄色液体 収量 2. 446 g 収率 69%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.90 (9H, s), 1.62 (1H, t, J = 5.9 Hz), 2.49 (2H, s), 4.67 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.8 Hz); IR (neat) 3330, 2951, 1364, 1017 cm^{-1}

20 3) 3-(3-クロロフェニル)-2-(4-ネオペンチルベンジル)-3-オキソブロピオン酸エチル

4-ネオペンチルベンジルアルコール 2. 446 g (13. 72ミリモル)、トリエチルアミン 2. 87 ml (20. 6ミリモル) の酢酸エチル 50 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホニル 1. 89 g (16. 5ミリモル) の酢酸エチル 10 ml 溶液を滴下し、そのまま 10 分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。

(3-クロロベンゾイル) 酢酸エチル 3. 11 g (13. 7ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 20 ml 溶液に氷冷下 60%水素化ナトリウムの流動パラフィ

- ン懸濁物 0. 55 g (13. 7ミリモル) を加え、そのまま0. 5時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの1, 2-ジメトキシエタン 20 m l 溶液を室温で加え、室温で3日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。
- 淡黄色液体 収量4. 648 g 収率88%
- ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.85 (9H, s), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.42 (2H, s), 3.28-3.31 (2H, m), 4.07-4.15 (2H, m), 4.55 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.00 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.51 (1H, ddd, J = 1.1 Hz, 1.9 Hz, 8.0 Hz), 7.78 (1H, ddd, J = 1.1 Hz, 1.7 Hz, 7.7 Hz), 7.89 (1H, t, J = 1.8 Hz); IR (neat) 2953, 1738, 1694, 1229 cm⁻¹
- 4) (2 R S, 3 R S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ネオペンチルベンジル)プロピオン酸エチル
- 15 塩化亜鉛 3. 22 g (23. 6ミリモル) をジエチルエーテル 30 m l 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 1. 78 g (47. 2ミリモル) を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(3-クロロフェニル)-2-(4-ネオペンチルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル 4. 564 g (11. 80ミリモル) のジエチルエーテル 30 m l 溶液を氷冷下で加え、そのまま20分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-6/1)、目的物を得た。

無色液体 収量3. 828 g 収率83%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.86 (9H, s), 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.42 (2H, s), 2.84-3.00 (3H, m), 3.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 3.91 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.03 (1H, t, J = 3.1 Hz), 6.98 (4H, s), 7.26 (3H, s), 7.42 (1H, s); IR (neat)

3468, 2951, 1726, 1709, 1476, 1375, 1364, 1236, 1184, 1032 cm⁻¹

5) (4 R S, 5 S R)-5-(3-クロロフェニル)-4-(4-ネオペンチルベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2 R S, 3 R S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ネオペ
5 ナントルベンジル)プロピオン酸エチル 3. 756 g (9. 657ミリモル)、水酸
化ナトリウム 0. 77 g (19. 3ミリモル)、メタノール 20 mL、水 10 mL、
テトラヒドロフラン 20 mL の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で
希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層
を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2 R S, 3 R S)-3-(3
10 -クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ネオペンチルベンジル)プロピオン酸
の粗生成物を白色固体として得た。

上で得た固体のテトラヒドロフラン 30 mL 溶液にトリエチルアミン 1. 62 mL
1 (11. 6ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 2. 92 g (10. 6ミリ
モル)を加え、65°Cで一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生
15 成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、
目的物を得た。

白色結晶 収量 2. 517 g 収率 73%

mp 197-198°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.87 (9H, s), 2.18 (1H, dd, J = 11.0
20 Hz, 13.6 Hz), 2.30 (1H, dd, J = 4.0 Hz, 13.8 Hz), 2.44 (2H, s), 4.18-4.30
(1H, m), 4.99 (1H, br s), 5.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.0
Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.24-7.38 (4H, m); IR (KBr) 3268, 2959, 1740,
1240, 1017, 791 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₁H₂₄ClNO₂: C, 70.48; H, 6.76; N, 3.91.
Found: C, 70.56; H, 7.00; N, 3.62.

25 6) (1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-ネオペ
ンチルフェニル)プロパン-1-オール

(4 R S, 5 S R)-5-(3-クロロフェニル)-4-(4-ネオペンチルベンジル)
-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2. 335 g (6. 525ミリモル)と水酸化ナ
トリウム 1. 04 g (26. 1ミリモル)をエタノール 30 mL-水 1 mL 中で、

- 5時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、そのまま0.5時間搅拌した。生じた沈殿を集め、水とジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得た。
- 白色粉末 収量1.814 g 収率84%
- mp 118-120°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.88 (9H, s), 2.31 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 13.8 Hz), 2.45 (2H, s), 2.72 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.8 Hz), 3.29 (1H, ddd, J = 3.3 Hz, 4.8 Hz, 10.5 Hz), 4.67 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.00-7.06 (5H, m), 7.24-7.32 (2H, m), 7.42 (1H, s); IR (KBr) 3130-2770, 2953, 1576, 1476, 1420, 1364, 1192, 1040, 949, 855, 779, 729 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₀H₂₆ClNO: C, 72.38; H, 7.90; N, 4.22. Found: C, 72.24; H, 7.97; N, 4.02.
- 10 7) N-[(1R S, 2S R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-ネオペンチルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド
- (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-ネオペンチルフェニル)プロパン-1-オール0.300 g (0.904ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸0.17 g (0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.14 g (0.90ミリモル)をアセトニトリル10mL-N, N-ジメチルホルムアミド2mL中で搅拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.17 g (0.90ミリモル)を加え、室温で一晩搅拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。
- 白色粉末 収量0.377 g 収率83%
- mp 147-149°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.88 (9H, s), 1.95-2.04 (2H, m), 2.17-2.23 (2H, m), 2.46 (2H, s), 2.62-2.71 (3H, m), 2.97 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 4.38 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.63-4.72 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.69 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.99 (1H, td, J = 5.4 Hz, 12.0 Hz), 6.33 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz), 7.01 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.05 (4H, s), 7.14 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.27-7.35 (3H, m), 7.48

(1H, s); IR (KBr) 3376, 3331, 2959, 1626, 1528, 779, 766 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₂H₃₆ClNO₂: C, 76.55; H, 7.23; N, 2.79. Found: C, 76.38; H, 7.19; N, 2.52.

実施例 3 4 5

4-フルオロ-N-[(1R S, 2S R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-5-1-(4-ネオペンチルベンジル)エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-ネオペンチルフェニル)プロパン-1-オール 0.300 g (0.904 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.17 g (0.90 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリゾール水和物 0.14 g (0.90 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml-N, 10 N-ジメチルホルムアミド 2 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.17 g (0.90 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、15 目的物を得た。

白色粉末 収量 0.300 g 収率 66 %

mp 150-151°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.89 (9H, s), 2.48 (2H, s), 2.73 (1H, dd, J = 11.3 Hz, 14.6 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 4.19 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 5.11 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.86 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 9.9 Hz), 7.04-7.12 (5H, m), 7.27-7.40 (3H, m), 7.46-7.58 (3H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.5 Hz); IR (KBr) 3275, 2955, 1642, 1626, 1541, 1426, 1264, 1236, 1051, 760 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₃₁ClFNO₂: C, 73.87; H, 6.20; N, 2.78. Found: C, 73.69; H, 6.02; N, 2.59.

実施例 3 4 6

5-クロロ-N-[(1R S, 2S R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-ネオペンチルベンジル)エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-ネオペンチルフェニル)プロパン-1-オール 0.300 g (0.904 ミリモル)、5-クロ

ロ-1-ナフトエ酸 0. 19 g (0. 90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0. 14 g (0. 90ミリモル)をアセトニトリル 10 mL-N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0. 17 g (0. 90ミリモル)を加え、室温
5 で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 367 g 収率 78%

mp 168-169°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200 MHz) δ 0.88 (9H, s), 2.46 (2H, s),
10 2.81 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 14.6 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 14.4 Hz),
4.72-4.86 (1H, m), 5.04-5.11 (2H, m), 6.97-7.14 (5H, m), 7.23-7.37 (4H, m),
7.42-7.58 (4H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.6 Hz); IR
(KBr) 3272, 2957, 1636, 1537, 785 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₃₁Cl₂NO₂: C, 71.54;
15 H, 6.00; N, 2.69. Found: C, 71.63; H, 6.09; N, 2.58.

実施例 347

N-[(1R S, 2S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル-1-[3- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル) ベンジル]] カルバミン酸
tert-ブチル
20 1) 3- (4-フルオロフェニル) -2- [3- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル) ベンジル] -3-オキソプロピオン酸エチル
2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル) プロパン-1-オン 7.
4.84 g (33. 99ミリモル)、N-プロモスクシンイミド 6. 05 g (34. 0ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 0. 2 g の四塩化炭素
25 4.0 mL 溶液を 1. 5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をヘキサンで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、淡黄色液体を得た。
(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 7. 15 g (34. 0ミリモル) の 1,
2-ジメトキシエタン 5.0 mL 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフ

イン懸濁物 1. 36 g (34.0 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得た液体の 1, 2-ジメトキシエタン 30 mL 溶液を室温で加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量 6.608 g 収率 45%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.41 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.40-4.15 (2H, m), 4.59 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.28 (1H, tt, J = 5.6 Hz, 10 52.5 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.93-7.96 (2H, m), 8.01 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.9 Hz); IR (neat) 1736, 1686, 1599, 1508, 1302, 1273, 1238, 1159, 1115, 849 cm⁻¹

2) (2R S, 3R S)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル)ベンジル]プロピオ

15 シ酸エチル

塩化亜鉛 4.16 g (30.5 ミリモル) をジエチルエーテル 50 mL 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 2.31 g (61.1 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]-3-オキソプロピオン酸エチル 6.540 g (15.27 ミリモル) のジエチルエーテル 30 mL 溶液を氷冷下で加え、そのまま 20 分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 5.958 g 収率 90%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.90 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.78 (1H, s), 2.93-3.03 (4H, m), 3.78-3.89 (2H, m), 4.93-5.03 (2H, m), 5.96 (1H, ddt, J = 2.4 Hz,

8.5 Hz, 53.2 Hz), 7.03 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.11-7.15 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 7.34 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (neat) 3418, 1715, 1607, 1512, 1377, 1229, 1186, 1159, 1100, 1057, 839 cm⁻¹

3) (4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -4- [3- (2, 2, 3,
5 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン
(2 R S, 3 R S) -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2- [3- (2,
2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル) ベンジル] プロピオン酸エチル 5. 878 g (13. 59ミリモル)、水酸化ナトリウム 1. 09 g (27.
10 2ミリモル)、メタノール 20 mL、水 30 mL、テトラヒドロフラン 20 mLの混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2 R S, 3 R S) -3- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシ-2- [3- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル) ベンジル] プロピオン酸の粗生成物を液体として得た。
15 上で得た液体のテトラヒドロフラン 50 mL 溶液にトリエチルアミン 2. 27 mL (16. 3ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 4. 12 g (15. 0ミリモル) を加え、65°Cで一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=20 3 / 1 - 1 / 2)、目的物を得た。
淡黄色液体 収量 5. 001 g 収率 92%
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.14-2.38 (2H, m), 4.17-4.25 (1H, m), 4.34-4.42 (0.5H, m), 4.87-4.89 (0.5H, m), 4.96 (0.5H, br s), 5.02 (0.5H, br s), 5.73 (0.5H, d, J = 8.7 Hz), 5.78 (0.5H, d, J = 8.7 Hz), 6.08 (1H, dt, J = 9.7 Hz, 53.4 Hz), 6.85 (0.5H, s), 6.99-7.36 (7.5H, m); IR (neat) 3304, 1744, 1514, 1236, 1101, 1067, 735 cm⁻¹
4) (4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -4- [3- (2, 2, 3,
3-テトラフルオロプロピオニル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン
(4 R S, 5 S R) -5- (4-フルオロフェニル) -4- [3- (2, 2, 3, 3-

テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 5. 779 g (14. 40ミリモル)とトリエチルアミン 16. 1 m l (11. 5ミリモル)をジメチルスルホキシド 20 m l 中で搅拌し、これに室温で三酸化硫黄ピリジン錯体 9. 17 g (57. 6ミリモル)のジメチルスルホキシド 30 m l 5 溶液を加え、そのまま一晩搅拌した。反応混合物を水に注ぎ、濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、目的物を得た。

黄色固体 収量 3. 772 g 収率 66%

10 ジイソプロピルエーテルより再結晶して、白色粉末を得た。

mp 149-150°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.41 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.31 (1H, q, J = 7.4 Hz), 5.69 (1H, s), 5.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.27 (1H, tt, J = 5.4 Hz, 52.6 Hz), 7.11 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.31-7.36 (3H, m), 7.46 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.68 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3250, 1740, 15 1690, 1516, 1240, 1115, 1096 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₁₉H₁₄F₅NO₃: C, 57.15; H, 3.53; N, 3.51. Found: C, 57.12; H, 3.57; N, 3.41.

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル

20 (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2. 1 9.9 g (5. 507ミリモル)、二炭酸ジ-tert-ブチル 1. 44 g (6. 61 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 6.7 mg (0. 55ミリモル)のアセトニトリル 30 m l 溶液を室温で一晩搅拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、25 得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 2. 178 g 収率 79%

mp 116-118°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.52 (9H, s), 2.69 (1H, dd, J = 9.0

Hz, 14.4 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.3 Hz), 4.83 (1H, ddd, J = 4.4 Hz, 7.1 Hz, 9.2 Hz), 5.68 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.27 (1H, tt, J = 5.6 Hz, 52.5 Hz), 6.94 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.13 (2H, dd, J = 5.1 Hz, 8.4 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 1806, 1701, 1516, 1372, 1159, 1113, 1076 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₄H₂₂F₆NO₅: C, 57.72; H, 4.44; N, 2.80. Found: C, 57.66; H, 4.41; N, 2.66.

6) N- [(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]カルバ
10 ミン酸tert-ブチル

(4R S, 5S R)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル 2.030 g (4.065ミリモル) のテトラヒドロフラン20mL溶液に水酸化ナトリウム0.16g (4.06ミリモル) のメタノール10mL溶液を氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 1.692 g 収率 88%
20 mp 157-158°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.31 (9H, s), 2.76 (1H, dd, J = 9.9 Hz, 14.4 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.1 Hz), 3.07 (1H, s), 4.04-4.13 (1H, m), 4.65 (1H, br d, J = 9.3 Hz), 4.94 (1H, s), 6.29 (1H, tt, J = 5.6 Hz, 52.5 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.34-7.48 (4H, m), 7.81 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 6.9 Hz); IR (KBr) 3353, 1682, 1534, 1514, 1242, 1225, 1171, 25 1113, 1005 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₂₄F₆NO₄: C, 58.35; H, 5.11; N, 2.96. Found: C, 58.12; H, 4.94; N, 2.79.

実施例348

4-フルオロ-N- [(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]エチル]

ナフタレン-1-カルボキサミド

N-[(1R S, 2S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル -1- [3- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル) ベンジル]] カルバミン酸 *tert*-ブチル 0. 423 g (0. 893 ミリモル) のトリフルオロ酢酸 5

5 ml 溶液を室温で 15 分間攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して淡黄色液体を得た。

上で得た液体、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0. 17 g (0. 89 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0. 14 g (0. 89 ミリモル) をアセトニトリル 15 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) ガルボジイミド・塩酸塩 0. 17 g (0. 89 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0. 364 g 収率 75%

mp 160-162°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.94 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.4 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 5.1 Hz, 14.1 Hz), 4.66 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.74-4.83 (1H, m), 5.07 (1H, t, J = 3.6 Hz), 6.26 (1H, tt, J = 5.6 Hz, 52.5 Hz), 6.97-7.11 (4H, m), 7.24 (1H, dd, J = 5.3 Hz, 8.0 Hz), 7.38-7.61 (6H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3277, 1703, 1644, 1626, 1601, 1512, 1231, 1113, 835, 762 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₁F₆NO₃: C, 63.86; H, 3.88; N, 2.57. Found: C, 63.49; H, 3.49; N, 2.45.

25 実施例 349

4-フルオロ-N-[(1R S, 2S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- [1- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) ビニル] ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド

臭化メチルトリフェニルホスホニウム 0. 36 g (1. 00 ミリモル) のテトラ

ヒドロフラン 1.5 ml 溶液に室温で *t* *e* *r* *t*-ブトキシカリウム 0.11 g (1.00 ミリモル) を加え、0.5 時間攪拌した。これに、4-フルオロ-N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド 0.181 g (0.332 ミリモル) のテトラヒドロフラン 1.0 ml 溶液を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色固体 収量 0.146 g 収率 81%

mp 162-163°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200 MHz) δ 2.86 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 14.2 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.2 Hz), 4.73-4.86 (1H, m), 5.01-5.06 (2H, m), 5.63 (1H, s), 5.75 (1H, tt, J = 4.6 Hz, 53.2 Hz), 5.87 (1H, t, J = 1.7 Hz), 6.96-7.27 (9H, m), 7.37-7.57 (4H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3262, 1642, 1626, 1601, 1537, 1510, 1264, 1229, 1111, 1053, 833, 758 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₃F₆NO₂·0.3H₂O: C, 65.64; H, 4.33; N, 2.55. Found: C, 65.53; H, 4.04; N, 2.37.

実施例 350

5-クロロ-N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

N-[(1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル-1-[3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]]カルバミン酸 *t* *e* *r* *t*-ブチル 0.462 g (0.976 ミリモル) のトリフルオロ酢酸 5 ml 溶液を室温で 1.5 分間攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して淡黄色液体を得た。

上で得た液体、5-クロロ-1-ナフトエ酸 0.20 g (0.98 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.15 g (0.98 ミリモル) をアセトニ

トリル 15m1 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.19g (0.98ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.429g 収率 78%

mp 154-155°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.94 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.0 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.0 Hz), 4.75-4.85 (1H, m), 4.87 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.05 (1H, t, J = 3.9 Hz), 6.28 (1H, tt, J = 5.5 Hz, 52.4 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.23 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.44-7.56 (6H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.91 (1H, s), 7.98 (1H, t, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3279, 1703, 1640, 1537, 1512, 1231, 1113, 787 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₉H₂₁ClF₆NO₃·0.5H₂O: C, 61.01; H, 3.88; N, 2.45. Found: C, 61.21; H, 3.96; N, 2.82.

実施例 3 5 1

5-クロロ-N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-[(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) ビニル] ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド

臭化メチルトリフェニルホスホニウム 0.39g (1.10ミリモル) のテトラヒドロフラン 15m1 溶液に室温で t e r t-ブトキシカリウム 0.12g (1.10ミリモル) を加え、0.5時間攪拌した。これに、5-クロロ-N-[(1R S, 2S R) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド 0.206g (0.367ミリモル) のテトラヒドロフラン 10m1 溶液を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量 0.100 g 収率 49%

mp 162–163°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.81 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.3 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.1 Hz), 3.28 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.79–4.89 (1H, m), 5.08 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.63 (1H, s), 5.72 (1H, tt, J = 4.0 Hz, 53.4 Hz), 5.89 (1H, s), 7.10 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.18–7.32 (7H, m), 7.43–7.50 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3621, 3248, 1638, 1541, 1508, 1223, 1101, 789 cm⁻¹

実施例 352
N-[(1R S, 2S R)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル

1) 3-メチル-1-(4-メチルフェニル)ブタン-2-オン
マグネシウム 22.5 g (925 ミリモル)、ヨウ素 1 かけらをジエチルエーテル 400 mL 中で攪拌しながら、4-メチルベンジルクロリド 65.0 g (463 ミリモル) のジエチルエーテル 500 mL 溶液を室温でゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で 0.5 時間攪拌した。この反応液にイソブチロニトリル 21.31 g (308.3 ミリモル) のジエチルエーテル 100 mL 溶液を氷冷下で滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を氷冷下滴下し、室温で 1 時間攪拌した。混合物のジエチルエーテル層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 52.64 g 収率 97%
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.09 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.33 (3H, s), 2.67–2.77 (1H, m), 3.70 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.8 Hz); IR (neat) 2971, 1713, 1514, 1464, 1042, 781 cm⁻¹
2) 4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)トルエン
3-メチル-1-(4-メチルフェニル)ブタン-2-オン 25.00 g (141.8 ミリモル) と (ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド 25.1 g (156 ミ

リモル) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、攪拌した後、ジエチルエーテルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン-ヘキサン/酢酸エチル=20/1)、目的物を得た。

5 無色液体 収量8. 562 g 収率31%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.04 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.91-2.05 (1H, m), 2.33 (3H, s), 3.09 (2H, t, J = 17.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 2975, 1514, 999 cm⁻¹

3). (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル

4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)トルエン4.06 g、N-プロモスクシンイミド3.64 g (20.5ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)30 mg の四塩化炭素30 ml 溶液を1.5時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をヘキサンで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、黄色液体を得た。

(3-クロロベンゾイル)酢酸エチル4.64 g (20.5ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン40 ml 溶液に冰冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物0.82 g (20.5ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。これに上で得た液体の1, 2-ジメトキシエタン20 ml 溶液を室温で加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)に通し、3-(3-クロロフェニル)-2-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-3-オキソプロピオン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。

塩化亜鉛2.49 g (18.3ミリモル)をジエチルエーテル30 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム1.38 g (36.6ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、上で得た液体

のジエチルエーテル 20 mL 溶液を氷冷下で加え、そのまま 20 分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル = 9 / 1 - 6 / 1）に通し、(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-2-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-3-ヒドロキシプロピオン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。

- 上で得た液体、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 9.26 mL (9.26 ミリモル)、メタノール 20 mL、テトラヒドロフラン 20 mL の混合物を室温で一晩攪拌した。
- 反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-2-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-3-ヒドロキシプロピオン酸の粗生成物を黄色固体として得た。
- 上で得た固体のテトラヒドロフラン 40 mL 溶液にトリエチルアミン 0.77 mL (5.56 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 1.40 g (5.09 ミリモル) を加え、65 °C で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル = 3 / 1 - 1 / 1）に通し、(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オンの粗生成物を白色固体として得た。
- 上で得た固体、二炭酸ジ-tert-ブチル 0.69 g (3.18 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 32 mg (0.27 ミリモル) のアセトニトリル 30 mL 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン／酢酸エチル = 9 / 1 - 6 / 1）、目的物を得た。

淡黄色液体 収量 0.684 g 収率 7%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.03 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.49 (9H, s), 1.88-2.02 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 14.1 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 4.7 Hz, 14.3 Hz), 3.02 (2H, t, J = 17.3 Hz), 4.82 (1H, ddd, J = 4.9 Hz, 7.1 Hz, 8.5 Hz),

5.64 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.63 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.99-7.05 (3H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (neat) 2980, 1809, 1728, 1360, 1312, 1155, 1071, 733 cm⁻¹

4) N- [(1R S, 2S R)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル

(4R S, 5S R)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル 0.684 g (1.385ミリモル) のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液に水酸化ナトリウム 5.8 mg (1.45ミリモル) のメタノール 2 ml 溶液を氷冷下加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

15 白色粉末 収量 0.524 g 収率 81%

mp 139-141°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.03 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.37 (9H, s), 1.85-2.06 (1H, m), 2.64 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 14.6 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 14.6 Hz), 3.09 (2H, t, J = 17.0 Hz), 3.63 (1H, br s), 4.12 (1H, br s), 4.53 (1H, br d, J = 6.2 Hz), 4.91 (1H, br s), 7.07 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (3H, s), 7.41 (1H, s); IR (KBr) 3358, 2984, 1682, 1530, 1167, 1009 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₅H₃₂ClF₂NO₃: C, 64.16; H, 6.89; N, 2.99. Found: C, 64.21; H, 6.90; N, 3.01.

実施例 353

N- [(1R S, 2S R)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

N- [(1R S, 2S R)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル 0.200 g (0.427ミリモル) のトリフルオロ酢酸 2 ml 溶液を室

温で15分間攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して白色固体を得た。

- 上で得た固体、4-フルオロ-1-ナフトエ酸81mg(0.43ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物65mg(0.43ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩82mg(0.43ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.153g 収率66%

mp 181-182°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 200 MHz) δ 1.02 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.86-2.06 (1H, m), 2.80-2.97 (2H, m), 3.09 (2H, t, J = 17.2 Hz), 4.68-4.82 (1H, m), 5.07 (1H, t, J = 4.0 Hz), 5.19 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.98-7.37 (9H, m), 7.40-7.58 (4H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3297, 1640, 1534, 1264, 1057, 774, 760 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₂₉ClF₃NO₂: C, 68.95; H, 5.41; N, 2.59. Found: C, 68.88; H, 5.33; N, 2.55.

20 実施例354

5-クロロ-N-[(1R,S, 2S,R)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2,2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

N-[(1R,S, 2S,R)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2,2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル0.200g(0.427ミリモル)のトリフルオロ酢酸2ml溶液を室温で15分間攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して白色固体を得た。

上で得た固体、5-クロロ-1-ナフトエ酸8.8mg(0.43ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物6.5mg(0.43ミリモル)をアセトニトリル10mL中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩8.2mg(0.43ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。

- 5 反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.178g 収率75%

- 10 mp 170-171°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.02 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.89-2.03 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.1 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.4 Hz), 3.10 (2H, t, J = 17.4 Hz), 4.73-4.82 (1H, m), 5.05 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.19 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.16-7.38 (8H, m), 7.44-7.58 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.7 Hz);
 15 IR (KBr) 3272, 1638, 1535, 1202, 785 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₂₉Cl₂F₂NO₂: C, 66.91; H, 5.25; N, 2.52. Found: C, 67.01; H, 5.27; N, 2.41.

実施例355

4-フルオロ-N-[(1R S, 2S R) -2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミ

- 20 ド
 1) 4-(tert-ペンチル)ベンジルアルコール
 - tert-ペンチルベンゼン10.04g(67.72ミリモル)とヘキサメチレンテトラミン9.49g(67.7ミリモル)のトリフルオロ酢酸100mL溶液を90°Cで一晩攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して4-(tert-ペンチル)ベンズアルデヒドの粗生成物を暗褐色液体として得た。

上で得た液体のメタノール100mL溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム1.28g(33.9ミリモル)を少しづつ加えた後、室温で一晩攪拌した。反応

液を濃縮した後、水で希釈し、ジエチルエーテルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。

5 黄色液体 収量10. 83 g 収率74%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.68 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.28 (6H, s), 1.65 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.66 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.7 Hz); IR (neat) 3281, 2965, 1462, 1015 cm⁻¹

2) 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(tert-ペンチル)ベン

10 ジル]プロピオン酸エチル

4-(tert-ペンチル)ベンジルアルコール4. 075 g (22. 86ミリモル)、トリエチルアミン4. 78 ml (34. 3ミリモル)の酢酸エチル50 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホニル3. 14 g (27. 4ミリモル)の酢酸エチル10 ml 溶液を滴下し、そのまま10分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、

15 沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。

(3-クロロベンゾイル)酢酸エチル5. 18 g (22. 9ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン40 ml 溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラブイ

ン懸濁物0. 91 g (22. 9ミリモル)を加え、そのまま0. 5時間攪拌した。

20 これに上で得たメタンスルホン酸エステルの1, 2-ジメトキシエタン20 ml 溶液を室温で加え、50°Cで一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。

25 黄色液体 収量6. 969 g 収率79%

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.62 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.23 (6H, s), 1.59 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 14.1 Hz), 3.32 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz), 4.10 (1H, q, J = 7.0 Hz), 4.11 (1H, q, J = 7.2 Hz), 4.54 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.21

(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.8 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.89 (1H, t, J = 1.8 Hz); IR (neat) 2965, 1736, 1692, 1229 cm⁻¹

- 3) (2 R S, 3 R S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]プロピオン酸エチル
 塩化亜鉛4.91 g (36.0ミリモル)をジエチルエーテル50m1中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム2.73 g (72.0ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]プロピオン酸エチル6.969 g (18.01ミリモル)のジエチルエーテル30m1溶液を氷冷下で加え、そのまま20分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しづつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-6/1)、目的物を得た。

黄色液体 収量6.751 g 収率96%

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.63 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.923 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.23 (6H, s), 1.59 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.84-2.99 (3H, m), 3.13 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.90 (1H, q, J = 7.2 Hz), 3.91 (1H, q, J = 7.4 Hz), 5.02 (1H, t, J = 3.1 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.26 (3H, s), 7.42 (1H, s); IR (neat) 3480, 2965, 1728, 1715, 1375, 1192, 1159, 1032, 789 cm⁻¹

- 4) (4 R S, 5 S R)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン
 (2 R S, 3 R S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]プロピオン酸エチル6.650 g (17.10ミリモル)、水酸化ナトリウム1.37 g (34.2ミリモル)、メタノール20m1、水20m1、テトラヒドロフラン20m1の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液

を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3R S)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]プロピオン酸の粗生成物を白色固体として得た。

- 5 上で得た固体のテトラヒドロフラン70m1溶液にトリエチルアミン2.86m1(20.5ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド5.18g(18.8ミリモル)を加え、65°Cで一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで希釈した。得られた酢酸エチル溶液を水で洗浄後、シリカゲルを通し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して、目的物を得た。
- 10 白色結晶 収量4.312g 収率71%
 mp 223-224°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.65 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.24 (6H, s), 1.60 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.30 (1H, dd, J = 6.3 Hz, 14.1 Hz), 2.37 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 14.4 Hz), 4.33-4.41 (1H, m), 5.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.84-6.87 (3H, m), 7.15-7.23 (3H, m), 7.27-7.33 (3H, m); IR (KBr) 3247, 15 2965, 1738, 1240, 1019 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₁H₂₄ClNO₂: C, 70.48; H, 6.76; N, 3.91. Found: C, 70.35; H, 6.59; N, 3.77.
- 5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(tert-ベンチル)フェニル]プロパン-1-オール
 (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(tert-ベンチル)ベンジル]-1, 3-オキサソリジン-2-オン 4.046g (11.31ミリモル)と水酸化ナトリウム1.81g (4.5.2ミリモル)をエタノール40m1-水2m1中で、5時間加热還流した。反応液を水で希釈し、そのまま0.5時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水とジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得た。
- 25 白色結晶 収量2.833g 収率76%
 mp 86-87°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.66 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.26 (6H, s), 1.61 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.30 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 14.0 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 3.2 Hz, 13.6 Hz), 3.30 (1H, ddd, J = 3.5 Hz, 4.7 Hz, 10.4 Hz), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22-7.30 (5H, m), 7.42 (1H,

s); IR (KBr) 3400-2700, 1576, 1474, 1460, 1420, 1044, 781 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₀H₂₆ClNO·0.1H₂O: C, 71.99; H, 7.91; N, 4.20. Found: C, 71.96; H, 7.85; N, 4.14.

6) 4-フルオロ-N-[(1 R S, 2 S R) -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (tert-ペンチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド

(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (3-クロロフェニル) -3- [4- (tert-ペンチル) フェニル] プロパン-1-オール 0.300 g (0.904ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.17 g (0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.14 g (0.90ミリモル) をアセトニトリル 10 mL -N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL 中で攪拌しながら 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.17 g (0.90ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色非晶粉末 収量 0.381 g. 収率 84%

¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.64 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.25 (6H, s), 1.61 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.4 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 5.05 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.28 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 10.2 Hz), 7.12-7.35 (8H, m), 7.41-7.58 (4H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3414, 3250, 2965, 1638, 1628, 1599, 1514, 1262, 1233, 766 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₃₁ClFNO₂: C, 73.87; H, 6.20; N, 2.78. Found: C, 73.53; H, 6.13; N, 2.84.

実施例 356.

5-クロロ-N-[(1 R S, 2 S R) -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (tert-ペンチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド

(1R S, 2S R) -2-アミノ-1- (3-クロロフェニル) -3- [4- (tert-
-ペンチル) フェニル] プロパン-1-オール 0. 300 g (0. 904 ミリモル)、
5-クロロ-1-ナフトエ酸 0. 19 g (0. 90 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾ
トリアゾール水和物 0. 14 g (0. 90 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml -
5 N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3- (3-ジメチ
ルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0. 17 g (0. 90 ミリモル) を加
え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶
液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去
した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化
10 して、目的物を得た。

白色非晶粉末 収量 0. 363 g 収率 77 %

¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.64 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.26 (6H, s),
1.62 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.6 Hz), 2.95 (1H,
dd, J = 4.2 Hz, 14.7 Hz), 4.73-4.82 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.26
15 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22-7.36 (7H, m), 7.42-7.49
(2H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.58 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.4 Hz),
8.28 (1H, d, J = 8.7 Hz); IR (KBr) 3262, 2963, 1636, 1516, 785 cm⁻¹; Anal.
Calcd for C₃₁H₃₁Cl₂N₂O₂: C, 71.54; H, 6.00; N, 2.69. Found: C, 71.24; H, 6.11;
N, 2.42.

20 実施例 3 5 7

N- [(1R S, 2S R) -1- (4-tert-ブチルベンジル) -2- (4-フルオロ
フェニル) -2-ヒドロキシエチル] -4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) エチル 2- [4- (tert-ブチル) ベンジル] -3- (4-フルオロフェニル)
-3-オキソプロピオネート

25 p-tert-ブチルベンジルアルコール (5 ml, 28.2 ミリモル) の酢酸エ
チル (60 ml) 溶液にトリエチルアミン (5.9 ml, 42.3 ミリモル) を加
え氷冷下でメタンスルホニルクロライド (2.4 ml, 31.0 ミリモル) を滴下
し、そのまま 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシラート
を得た。これはこのまま次の反応に用いた。

エチル3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート(5.68g, 2.7ミリモル)のジメトキシエタン(50m1)溶液を氷冷し、水素化ナトリウム(60%, 1.13g, 2.8ミリモル)を加え、氷冷下で30分攪拌した後、メシラートのジメトキシエタン(30m1)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1, 8:1)で精製し、エチル2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート(8.97g, 93%)を無色透明オイルとして得た。

- 10 IR ν max^{KBr}(cm⁻¹) : 1736, 1685, 1599, 1508, 1267, 1234, 1159
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.11 (3H, t, J = 4.8 Hz) 1.27 (9H, s) 3.28 (1H, dd, J = 2.0, 4.8 Hz) 4.10 (2H, q, J = 4.8 Hz) 4.56 (1H, t, J = 4.8 Hz) 7.07-7.15 (4H, m) 7.27 (2H, d, J = 5.4 Hz) 7.95-8.00 (2H, m).
 2) エチル(2RS, 3RS)-2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート
- 15 塩化亜鉛(6.59g, 48.3ミリモル)のエーテル懸濁液(80m1)に水素化ホウ素ナトリウム(3.66g, 96.6ミリモル)を室温で加えそのまま2時間攪拌した。その後、エチル2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート(8.61g, 24.15ミリモル)
 20 のエーテル(40m1)溶液を加え、室温で15分間攪拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1, 5:1)で精製し、エチル(2RS, 3RS)-2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート(8.00g, 92%)を無色透明オイルとして得た。

IR ν max^{KBr}(cm⁻¹) : 3452, 1726, 1604, 1510, 1464, 1394, 1373, 1224, 1157, 1030
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz) 1.27 (9H, s) 2.95 (2H, s) 3.04 (1H, d, J = 3.0 Hz) 3.87-3.95 (2H, m) 4.99 (1H, s) 6.97-7.07 (4H, m) 7.21-7.28 (2H, m) 7.32-7.39 (2H, m).

3) (2 R S, 3 R S) -2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸
 エチル2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-
 3-オキソプロピオネート(7. 43 g, 20. 7ミリモル)のテトラヒドロフラ
 5 シメタノール(20 ml-20 ml)溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウムを加
 え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸
 で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ
 過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(2 R S, 3 R S)-
 2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロ
 10 キシプロピオン酸(5. 51 g, 81%)を無色結晶として得た。

mp 102-104°C
 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 2500-3300, 1709, 1606, 1510, 1226, 1159, 839
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.27 (9H, s) 2.85-3.02 (3H, m) 5.04 (1H, d, J = 4.4
 Hz) 6.98-7.06 (4H, m) 7.22-7.27 (2H, m) 7.31-7.38 (2H, m).
 15 4) (4 R S, 5 S R) -4-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
 (2 R S, 3 R S) -2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオ
 ロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸(5. 07 g, 15. 3ミリモル)のテ
 トライドロフラン(150 ml)溶液にトリエチルアミン(3. 2 ml, 22. 9
 20 5ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド(3. 63 ml, 16. 8ミリモル)を加
 え、5時間加熱還流した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムに通した後、再結晶(ヘ
 キサン-酢酸エチル)で精製し、(4 R S, 5 S R) -4-[4-(tert-ブチル)
 ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(3.
 98 g, 79%)を無色結晶として得た。

25 mp 218-219°C
 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3284, 1736, 1610, 1514, 1363, 1230
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.28 (9H, s) 2.10-2.86 (2H, m) 4.15-4.26 (1H, m) 4.95
 (1H, s) 5.78 (1H, d, J = 7.6 Hz) 6.95 (2H, d, J = 8.4 Hz) 7.08-7.18 (2H,
 m) 7.26-7.40 (4H, m).

5) (1 R S, 2 R S) -2-アミノ-3- [4- (tert-ブチル) ベンジル] -1- (4-フルオロフェニル) プロパン-1-オール
 (4 R S, 5 S R) -4- [4- (tert-ブチル) ベンジル] -5- (4-フルオロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3. 80 g, 11.6 ミリモル)
 5 のエタノール溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7. 3 m l, 58. 4 ミリモル) を加え、5 時間加熱還流した。反応終了後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(1 R S, 2 R S) -2-アミノ-3- [4- (tert-ブチル) ベンジル] -1- (4-フルオロフェニル) プロパン-1-オール (2. 57 g, 74%) を無色結晶として得た。

mp 139-140°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 2500-3300, 1603, 1508, 1363, 1224, 1155, 1043

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.29 (9H, s) 2.06 (2H, br) 2.30 (1H, dd, $J = 10.4, 13.6$ Hz) 2.72 (1H, dd, $J = 3.4, 14.0$ Hz) 3.26 (1H, ddd, $J = 3.8, 4.8, 10.6$ Hz) 4.69 (1H, d, $J = 4.8$ Hz) 7.01-7.10 (4H, m) 7.25-7.40 (4H, m).

6) N- [(1 R S, 2 S R) -1- (4-tert-ブチルベンジル) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -4-フルオロ-1-ナフトアミド
 (1 R S, 2 R S) -2-アミノ-3- [4- (tert-ブチル) ベンジル] -1- (4-フルオロフェニル) プロパン-1-オール (0. 30 g, 0. 998 ミリモル)
 20 のアセトニトリル (10 m l) 溶液に 4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (0. 20 g, 1. 05 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (0. 16 g, 1. 05 ミリモル) を加え、最後に 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0. 20 g, 1. 05 ミリモル) を加え、室温で 12 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 5 : 1, 3 : 1)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N- [(1 R S, 2 S R) -1- (4-tert-ブチルベンジル) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -4-フルオロ-1-ナフトアミド (0. 30 g, 64%) を無色結晶として得た。

mp 149–150°C

元素分析値 $C_{30}H_{29}NO_2F_2$ として

計算値: C, 76.09; H, 6.17; N, 2.96

実測値: C, 76.07; H, 6.09; N, 2.92

5 IR ν max^{IR} (cm⁻¹) : 3263, 1639, 1601, 1510, 1263, 1226, 1051, 835

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.31 (9H, s) 2.72 (1H, dd, J = 10.6, 14.4 Hz) 3.03 (1H, dd, J = 4.4, 14.2 Hz) 4.70–4.84 (1H, m) 5.04–5.08 (1H, m) 5.83 (1H, d, J = 8.0 Hz) 6.90–7.15 (6H, m) 7.31–7.57 (6H, m) 7.85 (1H, d, J = 8.0 Hz) 8.97 (1H, d, J = 7.6 Hz).

10 実施例 3 5 8

N- [(1R S, 2S R)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1R S, 2R S)-2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール (0.41 g, 1.36 ミリモル)

のアセトニトリル (10 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (0.20 g, 1.05 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.16 g, 1.05 ミリモル) を加え、最後に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.20 g, 1.

20 0.5 ミリモル) を加え、室温で 3 日間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 5:1, 2:1)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N- [(1R S, 2S R)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (0.43 g, 67%) を無色結晶として得た。

mp 140–142°C

元素分析値 $C_{31}H_{34}NO_2 \cdot 0.25H_2O$ として

計算値: C, 78.20; H, 7.30; N, 2.94

実測値: C, 78.16; H, 7.20; N, 2.86

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 1637, 1508, 1363, 1222, 1155

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.29 (9H, s) 1.96-2.04 (2H, m) 2.13-2.23 (2H, m)
 2.62-2.73 (3H, m) 2.96 (1H, dd, J = 4.4, 14.6 Hz) 4.17 (1H, d, J = 3.2 Hz)
 5 4.99-5.01 (1H, m) 5.63 (1H, d, J = 7.6 Hz) 5.90 (1H, dt, J = 5.6, 11.4 Hz)
 6.24 (1H, d, J = 11.8 Hz) 6.87 (1H, d, J = 1.0 Hz) 7.01-7.16 (5H, m) 7.25-7.33
 (3H, m) 7.38-7.45 (2H, m).

実施例 3-5-9

N-[(1R S, 2S R)-1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル]-2-
 10 (4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) 3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンゾニトリル

3-アセチルベンゾフェノン (5. 81 g, 40. 0 ミリモル) の入ったナスコ
 ルに、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオライド (12. 5
 ml, 67. 8 ミリモル) を滴下し、エタノール (0. 46 ml, 8. 14 ミリモ
 15 ル) をゆっくり滴下し、80-85°Cで終夜攪拌した。反応混合物を飽和重曹水に
 流し込み、エーテルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮
 した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: エーテル = 10 :
 1, 8 : 1, 5 : 1) で精製し、3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンゾニトリル
 (5. 16 g, 77%) を無色透明オイルとして得た。

20 IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 2223, 1485, 1429, 1386, 1304, 1186

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.93 (3H, t, J = 18.3 Hz) 7.55-7.60 (1H, m) 7.72-7.80
 (3H, m).

2) 3-(1, 1-ジフルオロエチル) 安息香酸

3-(1, 1-ジフルオロエチル) ベンゾニトリル (5. 10 g, 30. 5 ミリモ
 25 ル) の水懸濁液 (100 ml) に水酸化ナトリウム (3. 05 g, 76. 25 ミリ
 モル) を加えて、100°Cで5時間攪拌した。反応終了後、6規定の塩酸で酸性と
 し、酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグ
 ネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、3-(1, 1-ジフルオロエチル) 安息香酸
 (5. 10 g, 90%) を無色結晶として得た。

mp 96-97°C

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 2500-3300, 1689, 1616, 1423, 1385, 1323, 1278, 1263, 1176
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.97 (3H, t, J = 18.4 Hz) 7.52-7.65 (1H, m) 7.76-7.79
(1H, m) 8.17-8.34 (2H, m).

5 3) 3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム (2. 24 g, 54.4 ミリモル) のエーテル懸濁液 (100 ml) に 3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンゾニトリル (5.48 g, 29.4 ミリモル) のエーテル (50 ml) 溶液を氷冷下で滴下し、室温で4時間攪拌した。反応終了後、水 (2. 24 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (2. 24 ml)、水 (6. 72 ml) を順にゆっくりと氷冷下で滴下した。生じた固体をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 3:1, 1:1) で精製し、3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジルアルコール (3.82 g, 75%) を無色透明オイルとして得た。

15 IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 3292, 1439, 1389, 1305, 1180, 1143

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.91 (3H, t, J = 17.8 Hz) 2.08 (1H, s) 4.71 (2H, s)
7.41-7.44 (3H, m) 7.50 (1H, s).

4) エチル 2-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート

20 3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジルアルコール (3.71 ml, 21.5 ミリモル) の酢酸エチル (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (4.5 ml, 32.25 ミリモル) を加え氷冷下でメタンスルホニルクロライド (1.83 ml, 23.6 ミリモル) を滴下し、そのまま45分間攪拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシレートを得た。これはこのまま次の反応に用いた。

25 エチル 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート (4.52 g, 21.5 ミリモル) のジメトキシエタン (50 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%, 0.86 g, 21.5 ミリモル) を加え、氷冷下で30分攪拌した後、メシレートのジメトキシエタン (50 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗

浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8：1、5：1）で精製し、エチル2-[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート(7.31g, 93%)を無色透明オイルとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 1736, 1685, 1508, 1446, 1385, 1304, 1234, 1159
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz) 1.86 (3H, t, J = 18.3 Hz) 3.35 (2H, dd, J = 2.7, 7.2 Hz) 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz) 4.57 (1H, t, J = 7.5 Hz) 7.08-7.15 (2H, m) 7.26-7.35 (4H, m) 7.96-8.01 (2H, m).

10 5) エチル (2RS, 3RS)-2-[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート
 塩化亜鉛 (5.35g, 39.2ミリモル) のエーテル懸濁液 (40mL) に水素化ホウ素ナトリウム (2.97g, 78.4ミリモル) を室温で加えそのまま2時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル2-[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート(7.16g, 19.6ミリモル) のエーテル (40mL) 溶液を加え、室温で1.5時間攪拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8：1、4：1）で精製し、エチル (2RS, 3RS)-2-[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート(6.24g, 87%)を無色透明オイルとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 1728, 1604, 1510, 1446, 1385, 1304
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz) 1.87 (3H, t, J = 17.6 Hz) 2.90-3.05 (4H, m) 3.87 (1H, q, J = 7.8 Hz) 4.99-5.02 (1H, m) 6.98-7.40 (8H, m).

20 6) (2RS, 3RS)-2-[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸
 エチル (2RS, 3RS)-2-[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート(5.97g, 17.

- 6ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (30m1-20m1) 溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウム (18m1, 36ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。
- 5 ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(2RS, 3RS)-2-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (4. 48g, 82%) を無色結晶として得た。
mp 132-133°C
IR ν max^{KBr} (cm⁻¹): 2800-3300, 1709, 1606, 1512, 1385, 1304, 1226, 1178
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.85 (3H, t, J = 18.2 Hz) 3.01 (3H, m) 5.06 (1H, s) 6.99-7.39 (8H, m).
- 7) (4RS, 5SR)-4-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
(2RS, 3RS)-2-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (4. 22g, 13. 6ミリモル) のテトラヒドロフラン (130m1) 溶液にトリエチルアミン (2. 85m1, 20. 4ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (3. 23m1, 14. 96ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-4-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3. 99g, 95%) を無色結晶として得た。
mp 143-144°C
IR ν max^{KBr} (cm⁻¹): 3231, 1763, 1608, 1512, 1386, 1300, 1230
- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.88 (3H, t, J = 18.4 Hz) 2.29-2.38 (2H, m) 4.22-4.33 (1H, m) 5.17 (1H, s) 5.79 (1H, d, J = 8.0 Hz) 7.06-7.18 (4H, m) 7.29-7.39 (4H, m).
- 8) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール

(4 R S, 5 S R) -4-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(3. 83 g, 12. 5ミリモル)のエタノール(100 ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(7. 8 ml, 39. 0ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-3-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール(3. 08 g, 88%)を無色結晶として得た。

10 mp 101-102°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3363, 1604, 1508, 1448, 1385, 1302, 1224, 1176
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.89 (3H, t, J = 18.4 Hz) 2.39 (1H, dd, J = 10.4, 13.6 Hz) 2.82 (1H, dd, J = 3.0, 13.6 Hz) 3.25-3.34 (1H, m) 4.69 (1H, d, J = 5.0 Hz) 7.03-7.11 (2H, m) 7.11-7.21 (1H, m) 7.26-7.41 (5H, m).

15 9) N-[(1 R S, 2 S R) -1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-3-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール(0. 40 g, 1. 42ミリモル)のアセトニトリル(10 ml)溶液に4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸(0. 283 g, 1. 49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(0. 22 g, 1. 49ミリモル)を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0. 27 g, 1. 49ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1、2:1)、その後、再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-[(1 R S, 2 S R) -1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド(0. 52 g, 81%)を無色結晶として得た。

mp 182-183°C

元素分析値 $C_{28}H_{29}NO_2F_4$ として

計算値: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

実測値: C, 69.86; H, 4.75; N, 2.74

5 IR ν max^{KBr} (cm⁻¹): 3277, 1641, 1626, 1601, 1512, 1425, 1307, 1230

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.84 (3H, t, J = 18.0 Hz) 2.84 (1H, dd, J = 10.2, 14.1 Hz) 3.07 (1H, dd, J = 4.2, 14.7 Hz) 3.55 (1H, s) 4.72-4.81 (1H, m) 5.08 (1H, s) 5.92 (1H, d, J = 8.7 Hz) 6.98 (1H, dd, J = 8.1, 9.9 Hz) 7.05-7.15 (3H, m) 7.27-7.48 (7H, m) 7.50-7.55 (1H, m) 7.75 (1H, d, J = 8.7 Hz) 8.07 (1H, d, J = 8.7 Hz).

実施例 3 6 0

N- [(1 R S, 2 S R) -1- [3- (1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル] -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

15 (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-3- [3- (1, 1-ジフルオロエチル) フェニル] -1- (4-フルオロフェニル) -1-プロパノール (0. 40 g, 1. 42 ミリモル) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (0. 28 g, 1. 49 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリシアゾール1水和物 (0. 22 g, 1. 49 ミリモル) を加え、最後に 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0. 27 g, 1. 49 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1, 2:1)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N- [(1 R S, 2 S R) -1- [3- (1, 1-ジフルオロエチル) ベンジル] -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (0. 50 g, 78%) を無色結晶として得た。

mp 170-171°C

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹): 1639, 1510, 1448, 1385, 1305, 1222, 1174, 1086

元素分析値 $C_{29}H_{28}NO_2F_3$ として

計算値: C, 72.64; H, 5.89; N, 2.92

実測値: C, 72.61; H, 5.91; N, 2.65

1H -NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.87 (3H, t, J = 18.3 Hz) 1.96-2.04 (2H, m) 2.15-2.21
 5 (2H, m) 2.63-2.67 (2H, m) 2.78 (1H, dd, J = 10.8, 14.4 Hz) 3.01 (1H, dd,
 J = 4.5, 14.7 Hz) 3.70 (1H, d, J = 3.3 Hz) 4.65-4.72 (1H, m) 5.03 (1H, t,
 J = 3.9 Hz) 5.72 (1H, d, J = 7.8 Hz) 5.90 (1H, dt, J = 5.1, 12.0 Hz) 6.16
 (1H, d, J = 11.7 Hz) 6.93 (1H, dd, J = 1.2, 7.5 Hz) 7.04-7.15 (4H, m) 7.25-7.31
 (2H, m) 7.34-7.38 (2H, m) 7.41-7.46 (2H, m).

10 実施例 3 6 1

tert-ブチル(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカーバメート

1) エチル3-オキソ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)プロピオネート

15 ネート

2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸(1g, 4.87ミリモル)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール(0.87g, 5.37ミリモル)を加え、室温で3時間攪拌し、イミダゾライド溶液を調整した。別に用意したナスコルにエチルハイドロゲンマロネート(0.78g, 5.84ミリモル)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にマグネシウムエトキシド(0.34g, 2.92ミリモル)を加え、室温で一時間攪拌した後、溶媒を減圧濃縮して、淡黄色の非結晶性粉末を得た。ここに、先に調整したイミダゾライド溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、1M硫酸水素カリウム、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、エチル3-オキソ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)プロピオネート(1.29g, 96%)を無色結晶として得た。

mp 66-68°C

IR ν max^{KBr}(cm⁻¹): 3117, 1739, 1693, 1628, 1483, 1304, 1219, 1153, 1028

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.24, 1.34 (3H, each t, J = 7.0, 7.2 Hz respectively) 4.15 (1.2H, s) 4.21, 4.28 (2H, each q, J = 6.8, 7.2 Hz respectively) 6.21 (0.4H, s) 7.41-7.49 (3H, m) 7.83 (0.4H, s) 7.93-7.99 (2H, m) 8.19 (0.6H, s) 12.16 (0.4H, s)

- 5 2) エチル3-オキソ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-
- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオネート
- 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジルアルコール (5. 53
m1, 24. 7ミリモル) の酢酸エチル (50m1) 溶液にトリエチルアミン (5.
2m1, 37. 05ミリモル) を加え氷冷下でメタンスルホニルクロライド (2.
1m1, 27. 17ミリモル) を滴下し、そのまま30分間攪拌した。析出した結
晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシレートを得た。これはこのまま次の反応に用いた。
エチル3-オキソ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) プロピオネー
ト (6. 80g, 24. 7ミリモル) のジメトキシエタン (50m1) 溶液を氷冷
し、水素化ナトリウム (60%, 0. 99g, 24. 7ミリモル) を加え、氷冷下
15 で30分攪拌した後、メシレートのジメトキシエタン (50m1) 溶液を加え、室
温で終夜攪拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、
水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1,
5 : 1) で精製し、エチル3-オキソ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-
20 イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオ
ネート (8. 65g, 73%) を淡黄色オイルとして得た。

- IR ν max^{KBr} (cm⁻¹): 1736, 1691, 1612, 1587, 1487, 1467, 1444, 1197, 1122
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz) 3.37 (2H, m) 4.12 (2H, q,
J = 7.0 Hz) 4.84 (1H, dd, J = 7.0, 7.8 Hz) 5.87 (1H, dt, J = 2.8, 53.0 Hz)
25 7.02-7.06 (1H, m) 7.18-7.32 (3H, m) 7.44-7.51 (3H, m) 7.94-7.98 (2H, m) 8.19
(1H, s).
3) エチル3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-
- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオネート
塩化亜鉛 (3. 41g, 25ミリモル) のエーテル懸濁液 (50m1) に水素化

ホウ素ナトリウム (1. 89 g, 50ミリモル) を室温で加えそのまま2時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル3-オキソ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオネート (6. 01 g, 12. 5ミリモル) のエーテル (40 ml) 5 溶液を氷冷下加え、そのまま1時間攪拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=6:1, 4:1) で精製し、エチル3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオネート (4. 61 g, 76%) を無色透明オイルとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 1726, 1612, 1587, 1460, 1302, 1277, 1197, 1120

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 0.96-107 (3H, m) 2.93-3.15 (2H, m) 3.36-3.49 (1H, m) 3.54 (0.74H, d, J = 5.2 Hz) 3.69 (0.26H, d, J = 9.4 Hz) 3.99, 4.01 (2H, each q, J = 6.8, 7.0 Hz) 4.94 (0.26H, dd, J = 5.6, 9.6 Hz) 5.18-5.23 (0.74H, m) 15 5.85, 5.89 (1H, each dt, J = 3.0, 53.0 Hz) 6.99-7.32 (5H, m) 7.39-7.47 (3H, m) 7.89-7.95 (2H, m).

(シンとアンチの比は 4.94 ppm と 5.18-5.23 ppm のピークの積分比より 2.8:1 と決定した。)

4) 3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸
エチル3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオネート (6. 2 20 8 g, 13. 0ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (20 ml-20 ml) 溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウム (17 ml, 34ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水で希釈した。水層をエーテルで洗浄した後、1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 (5. 51 g, 93%) を淡黄色オイルとして得た。

IR ν_{max}^{KBr} (cm⁻¹) : 250-3300, 1707, 1612, 1587, 1458, 1278, 1197, 1120
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 2.85-3.14 (2H, m) 3.39-3.52 (1H, m) 4.93 (0.33H, d, J = 5.8 Hz) 5.24 (0.66H, d, J = 4.4 Hz) 5.81, 5.85 (1H, dt, J = 3.0, 53.0 Hz, J = 3.0, 56.0 Hz respectively) 6.98-7.31 (5H, m) 7.39-7.45 (3H, m)
5 7.82-7.89 (2H, m).

(シンとアンチの比は 4.93ppm と 5.24ppm のピークの積分比より 2:1 と決定した。)

5) 5- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -4- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン
10 10 3-ヒドロキシ-3- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -2- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] プロピオン酸 (5. 23 g, 1 1. 48 ミリモル) のテトラヒドロフラン (120 ml) 溶液にトリエチルアミン (2. 40 ml, 17. 22 ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (2. 73 ml, 12. 63 ミリモル) を加え、5 時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで
15 希釈した。水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1, 1:1) で精製し、5- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -4- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4. 57 g, 88%) を淡黄色オイルとして得
20 た。

IR ν_{max}^{KBr} (cm⁻¹) : 3260, 1761, 1612, 1587, 1462, 1302, 1277, 1197, 1120
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 2.33 (0.66H, dd, J = 11.0, 13.8 Hz) 2.71 (0.66H, dd, J = 4.0, 14.0 Hz) 3.01 (0.33H, dd, J = 8.8, 13.8 Hz) 3.26 (0.33H, dd, J = 5.0, 13.4 Hz) 4.27-4.51 (1H, m) 5.20 (0.66H, m) 5.42 (0.33H, d, J = 5.5 Hz)
25 5.30-5.50 (0.33H, br) 5.61-5.65 (0.25H, m) 5.87-5.91 (0.5H, m) 6.00 (0.66H, d, J = 8.2 Hz) 6.13-6.16 (0.25H, m) 6.95-7.19 (3H, m) 7.19-7.47 (5H, m)
7.90-7.95 (2H, m).

6) tert-ブチル (4RS, 5RS) -2-オキソ-5- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -4- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベン

- ジル] -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート
 5- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -4- [3- (1, 1, 2, 2-
 テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4. 43
 g, 9. 79ミリモル) のアセトニトリル (50mL) 溶液にジ-tert-ブチル
 5 -ジカーボネート (2. 58g, 11. 8ミリモル) と4- (ジメチルアミノ) ピリ
 ジン (0. 12g, 0. 98ミリモル) を順に加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を
 減圧留去し、残渣をフラッショナルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル:
 トルエン=4 : 1 : 1) で精製し、tert-ブチル (4RS, 5RS) -2-オキ
 ソ-5- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -4- [3- (1, 1, 2, 2-
 10 テトラフルオロエトキシ) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレー
 ト (3. 40g, 63%) を淡黄色オイルとして得た。
 シン (4RS, 5RS) 体 (more polar)
 IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 1824, 1724, 1612, 1587, 1489, 1464, 1356, 1116
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.49 (9H, s) 2.78 (1H, dd, J = 8.2, 14.0 Hz) 2.94 (1H,
 15 dd, J = 4.6, 13.8 Hz) 4.98-5.08 (1H, m) 5.79-5.83 (1H, m) 5.82 (1H, dt, J
 = 3.0, 53.0 Hz) 6.69 (2H, d, J = 7.4 Hz) 6.81 (1H, d, J = 8.0 Hz) 6.99-7.07
 (1H, m) 7.15-7.29 (1H, m) 7.34-7.43 (3H, m) 7.68-7.73 (2H, m).
 アンチ (4RS, 5SR) 体 (less polar)
 IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 1871, 1724, 1612, 1587, 1489, 1464, 1356, 1116
 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.59 (9H, s) 3.06 (1H, dd, J = 8.8, 13.6 Hz) 3.44
 (1H, dd, J = 4.2, 14.0 Hz) 4.73-4.81 (1H, m) 5.28 (1H, dd, J = 1.2, 3.0 Hz)
 5.90 (1H, dt, J = 2.8, 53.0 Hz) 7.18-7.25 (4H, m) 7.34-7.45 (4H, m) 7.82-7.87
 (2H, m).
 7) tert-ブチル (1RS, 2RS) -2-ヒドロキシ-2- (2-フェニル-1,
 25 3-チアゾール-4-イル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)
 ベンジル] エチルカーバメート
 tert-ブチル (4RS, 5RS) -2-オキソ-5- (2-フェニル-1, 3-チア
 ゾール-4-イル) -4- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル]
 -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (3. 17g, 5. 74ミリモル)

のメタノール (60m1) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム (6.9m1, 6.9ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、*tert*-ブチル (1R S, 2R S)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカーバメート (1.72g, 57%) を無色結晶として得た。

mp 127-128°C

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 3341, 1691, 1612, 1587, 1508, 1558, 1367, 1278, 1195, 1167,

10 1122

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm) : 1.39 (9H, s) 2.80 (1H, dd, J = 6.0, 14.1 Hz) 2.92 (1H, dd, J = 8.7, 14.1 Hz) 3.96 (1H, d, J = 6.0 Hz) 4.29-4.34 (1H, m) 4.97 (1H, s) 5.22 (1H, d, J = 5.8 Hz) 5.88 (1H, dt, J = 2.7, 53.7 Hz) 7.07 (2H, s) 7.12 (1H, d, J = 7.2 Hz) 7.24-7.30 (2H, m) 7.44-7.46 (3H, m) 7.95-7.98 (2H, m).

実施例 3 6 2

4-フルオロ-N-{(1R S, 2R S)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-1-ナフトアミド

20 1) (1R S, 2R S)-2-アミノ-1-(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)-3-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール

tert-ブチル (1R S, 2R S)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカーバメート (1.67g, 3.17ミリモル) のクロロホルム (2

0m1) 溶液にトリフルオロ酢酸 (20m1) を加え、室温で一時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣に水を加え、飽和重曹水で塩基性とした。水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(1R S, 2R S)-2-アミノ-1-(2-フェニル

-1, 3-チアゾール-4-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール(1.17g, 87%)を無色結晶として得た。

mp 128-130°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3300, 1676, 1462, 1199, 1126

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.76 (1H, dd, J = 7.8, 14.1 Hz) 3.00 (1H, dd, J = 6.3, 14.1 Hz) 3.77-3.83 (1H, m) 4.93 (1H, dd, J = 0.9, 4.2 Hz) 6.27 (1H, dt, J = 3.0, 52.5 Hz) 7.07 (1H, d, J = 8.1 Hz) 7.16-7.20 (2H, m) 7.33 (1H, t, J = 7.8 Hz) 7.46-7.49 (4H, m) 7.93-7.97 (2H, m).

10 2) 4-フルオロ-N-{(1R S, 2R S)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-1-ナフトアミド

(1R S, 2R S)-2-アミノ-1-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール(311mg, 0.73ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)

15 溶液に4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸(133mg, 0.70ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(112mg, 0.73ミリモル)を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(140mg, 0.73ミリモル)を加え、室温で3日間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1、1:2)、その後、再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、4-フルオロ-N-{(1R S, 2R S)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-1-ナフトアミド(217mg, 52%)を無色結晶として得た。

20 mp 148-150°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3258, 1641, 1514, 1462, 1197, 1124

元素分析値C₃₁H₂₃N₂O₃SF₆として

計算値: C, 62.20; H, 3.87; N, 4.68

実測値: C, 62.06; H, 3.78; N, 4.63

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 2.95 (1H, dd, J = 6.0, 13.6 Hz) 3.13 (1H, dd, J = 5.6, 14.0 Hz) 3.95 (1H, d, J = 6.0 Hz) 4.89-5.02 (1H, m) 5.08-5.12 (1H, m) 5.87 (1H, dt, J = 2.8, 53.0 Hz) 6.99-7.08 (4H, m) 7.21-7.59 (8H, m) 7.81-7.86 (2H, m) 8.09-8.15 (2H, m).

5 実施例 3 6 3

N- { (1 R S, 2 R S) -2-ヒドロキシ-2- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1 R S, 2 R S) -2-アミノ-1- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] -1-プロパンオール (310 mg, 0.73 ミリモル) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (132 mg, 0.70 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (112 mg, 0.73 ミリモル) を加え、最後に 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (140 mg, 0.73 ミリモル) を加え、室温で 3 日間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1, 2 : 1)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N- { (1 R S, 2 R S) -2-ヒドロキシ-2- (2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) -1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル} -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (247 mg, 59%) を無色結晶として得た。

mp 137-138°C

元素分析値 C₃₂H₂₈N₂O₃SF₆ として

25 計算値: C, 64.42; H, 4.73; N, 4.70

実測値: C, 64.34; H, 4.64; N, 4.55

IR ν max^{KBr}(cm⁻¹): 3265, 1641, 1512, 1304, 1195, 1122

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.96-2.05 (2H, m) 2.12-2.22 (2H, m) 2.64-2.70 (2H, m) 3.00 (1H, dd, J = 6.2, 14.2 Hz) 3.14 (1H, dd, J = 8.6, 13.8 Hz) 4.34 (1H,

d, J = 5.8 Hz) 4.75-4.89 (1H, m) 5.08 (1H, dd, J = 2.6, 5.4 Hz) 5.88 (1H, dt, J = 3.0, 53.0 Hz) 5.94 (1H, dt, J = 5.6, 11.6 Hz) 6.36 (1H, d, J = 11.8 Hz) 6.50 (1H, d, J = 8.0 Hz) 7.04-7.34 (8H, m) 7.42-7.47 (3H, m) 7.89-7.93 (2H, m).

5 実施例 3 6 4

N- [(1R S, 2S R)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-フルオロ-1-ナフトアミド
 (1R S, 2R S)-2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール (0.22 g, 0.70 ミリモル)
 10 のN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 ml) 溶液に5-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (1.22 mg, 0.64 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (1.08 mg, 0.70 ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.34 mg, 0.70 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N- [(1R S, 2S R)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-フルオロ-1-ナフトアミド (1.53 mg, 50%) を無色結晶として得た。

20 mp 148-149°C

元素分析値 $C_{30}H_{29}NO_2F_2$ として

計算値: C, 76.09; H, 6.17; N, 2.96

実測値: C, 76.02; H, 6.16; N, 2.78

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 3267, 1637, 1508, 1412, 1244, 1224

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.31 (9H, s) 2.73 (1H, dd, J = 10.8, 14.4 Hz) 3.03 (1H, dd, J = 4.5, 14.4 Hz) 3.82 (1H, d, J = 2.6 Hz) 4.77-4.84 (1H, m) 5.06-5.08 (1H, m) 5.84 (1H, d, J = 5.6 Hz) 7.04-7.17 (6H, m) 7.26-7.57 (6H, m) 7.59 (1H, d, J = 5.6 Hz) 8.14 (1H, d, J = 5.4 Hz).

実施例 3 6 5

- N-[(1 R S, 2 S R) -1- (4-tert-ブチルベンジル) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -5-クロロ-1-ナフトアミド
 (1 R S, 2 R S) -2-アミノ-3- [4- (tert-ブチル) ベンジル] -1-
 (4-フルオロフェニル) プロパン-1-オール (0. 34 g, 1. 1ミリモル) の
 5 N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (208 mg, 1. 0ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (170 mg, 1. 1ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (210 mg, 1. 1ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、
 10 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1 R S, 2 S R) -1- (4-tert-ブチルベンジル) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -5-クロロ-1-ナフトアミド (265 mg, 57%) を無色結晶として得た。
- 15 元素分析値 $C_{30}H_{29}NO_2ClF_2$ として
 計算値: C, 73.53; H, 5.97; N, 2.86
 実測値: C, 73.68; H, 5.93; N, 2.75
 IR ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}) : 3261, 1637, 1508, 1222, 1157
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1.31 (9H, s) 2.72 (1H, dd, $J = 10.6, 14.2$ Hz) 3.03
 20 (1H, dd, $J = 4.4, 14.4$ Hz) 3.73 (1H, d, $J = 3.6$ Hz) 4.72-4.86 (1H, m) 5.03-5.07
 (1H, m) 5.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz) 7.01-7.13 (5H, m) 7.15-7.47 (6H, m) 7.56
 (1H, dd, $J = 1.0, 7.6$ Hz) 7.70 (1H, d, $J = 8.8$ Hz) 8.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).
 実施例 366
 N-[(1 R S, 2 S R) -1- [3- (ネオペンチルオキシ) ベンジル] -2- (3-
 25 クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -4-フルオロ-1-ナフトアミド
 1) メチル3- (ネオペンチルオキシ) ベンゾエート
 メチル3-ヒドロキシベンゾエート (7. 68 g, 50. 5ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10.0 ml) 溶液に炭酸カリウム (13. 96 g, 101ミリモル)、ヨウ化ネオペンチル (10 g, 50. 5ミリモル) を加え、100°C

で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=20:1、10:1）で精製し、メチル3-(ネオペンチルオキシ)ベンゾエート（4.69 g, 42%）を無色透明オイルとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 1724, 1601, 1587, 1489, 1477, 1444, 1400, 1365, 1292, 1278, 1224
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.04 (9H, s) 3.63 (2H, s) 3.91 (3H, s) 7.10 (1H, ddd, J = 0.8, 2.6, 8.2 Hz) 7.32 (1H, t, J = 7.8 Hz) 7.54-7.56 (1H, m) 7.60 (1H, dt, J = 1.4, 7.8 Hz).

2) 3-(ネオペンチルオキシ)ベンジルアルコール

メチル3-(ネオペンチルオキシ)ベンゾエート（4.51 g, 20.3ミリモル）のテトラヒドロフラン（100 ml）溶液に氷冷下で水素化リチウムアルミニウム（1.93 g, 50.75ミリモル）を少量ずつ加えて室温で2時間攪拌した。
 水（2 ml）、15%水酸化ナトリウム水溶液（2 ml）、水（6 ml）を順に氷冷下でゆっくりと加え、生じた固体をセライトでろ過した。酢酸エチルでよく洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5:1）で精製し、3-(ネオペンチルオキシ)ベンジルアルコール（3.81 g, 97%）を無色透明オイルとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3231, 1601, 1585, 1489, 1477, 1448, 1400, 1363, 1259, 1155
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.03 (9H, s) 1.81 (1H, br) 3.59 (2H, s) 4.65 (2H, s) 6.80-6.93 (3H, m) 7.25 (1H, t, J = 7.6 Hz).

3) 6-エチル2-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート

25 3-(ネオペンチルオキシ)ベンジルアルコール（3.76 g, 19.4ミリモル）の酢酸エチル（40 ml）溶液にトリエチルアミン（4.06 ml, 29.1ミリモル）を加え氷冷下でメタンスルホニルクロライド（1.65 ml, 21.34ミリモル）を滴下し、そのまま45分間攪拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシレートを得た。これはこのまま次の反応に用いた。

エチル 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (4. 40 g, 19.4 ミリモル) のジメトキシエタン (40 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (60 %, 0.78 g, 19.4 ミリモル) を加え、氷冷下で 30 分攪拌した後、メシレートのジメトキシエタン (30 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、1 規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 15:1, 7:1) で精製し、エチル 2-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (7.11 g, 91%) を淡黄色オイルとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 1736, 1691, 1585, 1475, 1448, 1365, 1255, 1226, 1159
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz) 3.28 (2H, d, J = 7.4 Hz) 3.52 (2H, s) 4.12 (2H, q, J = 6.8 Hz) 4.55 (1H, t, J = 7.4 Hz) 6.69-6.78 (3H, m) 7.11-7.18 (1H, m) 7.33-7.41 (1H, m) 7.49-7.55 (1H, m) 7.82 (1H, dt, J = 1.0, 7.6 Hz) 7.90-7.92 (1H, m).

4) エチル (2RS, 3RS)-2-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート
 塩化亜鉛 (4.75 g, 34.8 ミリモル) のエーテル懸濁液 (60 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (2.64 g, 69.6 ミリモル) を室温で加えそのまま 2 時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル 2-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (2.64 g, 69.6 ミリモル) のエーテル (40 ml) 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。1 規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 8:1, 3:1) で精製し、エチル (2RS, 3RS)-2-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート (5.82 g, 81%) を無色透明オイルとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3472, 1726, 1599, 1583, 1477, 1448, 1400, 1257, 1159

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz) 1.01 (9H, s) 2.84-2.99 (3H,

m) 3.10 (1H, d, J = 2.4 Hz) 3.93 (2H, q, J = 7.4 Hz) 5.01 (1H, t, J = 3.0 Hz) 6.61-6.72 (3H, m) 7.08-7.15 (1H, m) 7.25-7.28 (3H, m) 7.41 (1H, s).

5) (4 R S, 5 S R) -4- [3- (ネオペンチルオキシ) ベンジル] -5- (3-クロロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン

6 エチル (2 R S, 3 R S) -2- [3- (ネオペンチルオキシ) ベンジル] -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシプロピオネート (5. 71 g, 14. 1 ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (15 ml-15 ml) 溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウム (15 ml, 30 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、無色透明オイルを得た。

10 上で得たオイルのテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液にトリエチルアミン (2. 95 ml, 21. 15 ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (3. 35 ml, 15. 51 ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4 R S, 5 S R) -4- [3- (ネオペンチルオキシ) ベンジル] -5- (3-クロロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4. 15 g, 79%) を無色結晶として得た。

mp 141-142°C

20 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3248, 1763, 1601, 1583, 1477, 1400, 1363

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.02 (9H, s) 2.15 (1H, dd, J = 10.8, 13.2 Hz) 2.29 (1H, dd, J = 4.2, 14.1 Hz) 3.54 (2H, s) 4.21-4.28 (1H, m) 4.99 (1H, s) 5.76 (1H, d, J = 7.8 Hz) 6.57-6.62 (2H, m) 6.76 (1H, dd, J = 2.1, 7.8 Hz) 7.16-7.21 (1H, m) 7.26-7.28 (1H, m) 7.34-7.39 (3H, m).

25 6) (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-3- [3- (ネオペンチルオキシ) フェニル] -1- (3-クロロフェニル) -1-プロパノール

(4 R S, 5 S R) -4- [3- (ネオペンチルオキシ) ベンジル] -5- (3-クロロフェニル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4. 0 g, 10. 7 ミリモル) のエタノール (80 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (6. 7 ml, 53.

5 ミリモル) を加え、5 時間加熱還流した。反応終了後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、(1 R S, 2 S R)-2-アミノ-3-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール(2.95 g, 79%)を無色結晶として得た。

mp 115-116°C
 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3300, 1599, 1583, 1477, 1448, 1400, 1363, 1255, 1159, 1053
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.02 (9H, s) 2.29 (1H, dd, J = 10.4, 13.6 Hz) 2.72 (1H, dd, J = 3.0, 13.6 Hz) 3.30 (1H, dt, J = 3.8, 14.4 Hz) 3.55 (2H, s) 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz) 6.67-6.77 (3H, m) 7.14-7.30 (4H, m) 7.41 (1H, s).
 7) N-[(1 R S, 2 S R)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド(1 R S, 2 S R)-2-アミノ-3-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール(0.30 g, 0.86 ミリモル)の
 15 N, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液に4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸(0.17 g, 0.90 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(0.138 g, 0.90 ミリモル)を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.173 g, 0.90 ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-[(1 R S, 2 S R)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド(0.354 g, 79%)を無色結晶として得た。

mp 165-166°C
 25 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3263, 1639, 1599, 1583, 1518, 1477, 1448, 1400, 1259
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.99 (9H, s) 2.73 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.01 (1H, dd, J = 4.0, 14.4 Hz) 3.52 (2H, dd, J = 8.6, 11.4 Hz) 4.17 (1H, br) 4.70-4.81 (1H, m) 5.09 (1H, s) 5.87 (1H, d, J = 7.2 Hz) 6.74-6.83 (3H, m) 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 9.8 Hz) 7.18-7.36 (5H, m) 7.41-7.57 (3H, m) 7.80 (1H,

d, J = 7.6 Hz) 8.07 (1H, d, J = 7.6 Hz).

実施例 3 6 7

N- [(1 R S, 2 S R) -1- [3- (ネオペンチルオキシ) ベンジル] -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -5-クロロ-1-ナフトアミド

5 (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-3- [3- (ネオペンチルオキシ) フェニル] -1- (3-クロロフェニル) -1-プロパノール (0. 30 g, 0. 86 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (0. 186 g, 0. 90 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (0. 138 g, 0. 90 ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0. 173 g, 0. 90 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N- [(1 R S, 2 S R) -1- [3- (ネオペンチルオキシ) ベンジル] -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -5-クロロ-1-ナフトアミド (0. 350 g, 76%) を無色結晶として得た。

mp 142-143°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3252, 1637, 1518, 1477, 1448, 1398, 1363, 1255, 1159, 1059, 1022

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 0.99 (9H, s) 2.71 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 2.98 (1H, dd, J = 4.2, 14.4 Hz) 3.51 (2H, dd, J = 8.8, 11.6 Hz) 4.05 (1H, br) 4.70-4.79 (1H, m) 5.04 (1H, d, J = 3.4 Hz) 5.97 (1H, d, J = 7.6 Hz) 6.72-6.81 (3H, m) 7.16-7.62 (10H, m) 8.28 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 3 6 8

N- [(1 R S, 2 S R) -1- [3- (ネオペンチルオキシ) ベンジル] -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-3- [3- (ネオペンチルオキシ) フェニル] -1- (3-クロロフェニル) -1-プロパノール (0. 40 g, 0. 86 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a]

シクロヘプテン-1-カルボン酸（0. 17 g, 0. 90 ミリモル）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（0. 138 g, 0. 90 ミリモル）を加え、最後に1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（0. 173 g, 0. 90 ミリモル）を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1、0:1）、その後、再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N-[（1RS, 2SR）-1-[3-（ネオペンチルオキシ）ベンジル]-2-（3-クロロフェニル）-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド（0. 174 g, 39%）を無色結晶として得た。

mp 128-129°C

IR ν max^{KBr}(cm⁻¹): 3265, 1633, 1599, 1585, 1514, 1477, 1450, 1363, 1255, 1159
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 1.99-2.01 (1H, m) 2.14-2.20 (1H, m)
2.63-2.73 (3H, m) 2.94 (1H, dd, J = 3.8, 13.6 Hz) 3.54 (2H, s) 4.33 (1H, d, J = 4.4 Hz) 4.65 (1H, m) 5.03 (1H, br) 5.71 (1H, d, J = 6.6 Hz) 5.90-6.01
(1H, m) 6.26 (1H, d, J = 11.6 Hz) 6.71-6.78 (3H, m) 7.02-7.30 (7H, m).

実施例369

N-[（1RS, 2SR）-1-[3-（tert-ブチル）ベンジル]-2-（3-クロロフェニル）-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド
20 1) 3-tert-ブチルフェニルトリフルオロメタンスルホネート
3-tert-ブチルフェノール1（1.5 g, 100 ミリモル）のジクロロメタン（300 ml）溶液にN-エチルジイソプロピルアミン（17.5 ml, 100 ミリモル）、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド（44.7 g, 125 ミリモル）を加え、室温で終夜攪拌した。ジクロロメタンを減圧留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=30:1）で精製し、3-tert-ブチルフェニルトリフルオロメタンスルホネート（7.17 g, 25%）を無色透明オイルとして得た。

IR ν max^{KBr}(cm⁻¹): 1612, 1577, 1489, 1423, 1246, 1215, 1145, 925

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.33 (9H, s) 7.06-7.10 (1H, m) 7.24-7.25 (1H, m)
7.33-7.42 (2H, m).

2) 3-tert-ブチルベンジルベンゾニトリル

3-tert-ブチルフェニルトリフルオロメタンスルホネート (6. 17 g, 2. 15 g, 4. 3. 8 ミリモル) のアセトニトリル (80 ml) 溶液にシアノ化ナトリウム (2. 10 ミリモル)、ヨウ化銅 (0. 42 g, 2. 19 ミリモル) を加え、窒素気流下でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1. 27 g, 1. 10 ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。酢酸エチルで希釈後、不溶物をセライトでろ過し、ろ液を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマグラフィー(ヘキサン:エーテル=1:0、20:1)で精製し、3-tert-ブチルベンジルベンゾニトリル (4. 13 g) を無色透明オイルとして得た。このものは不純物を含んでいるが、そのまま次の反応に用いた。

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 2229, 1599, 1579, 1485, 1417, 1365, 1273, 1113
15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.32 (9H, s) 7.33-7.35 (2H, m) 7.39-7.50 (1H, m)
7.60-7.66 (1H, m).

3) 3-tert-ブチル安息香酸

3-tert-ブチルベンジルベンゾニトリル (4. 13 g, 21. 9 ミリモル) の水 (80 ml) 懸濁液に水酸化ナトリウム (2. 19 g, 54. 8 ミリモル) を加えて終夜加熱還流した。反応終了後、水で希釈し、エーテルで水層を洗浄した。次いで、この水層を6規定の塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、3-tert-ブチル安息香酸 (3. 23 g, 83% in 2 steps) を無色結晶として得た。

25 mp 96-97°C

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 2500-3300, 1693, 1604, 1585, 1440, 1412, 1286, 1259

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.36 (9H, s) 7.41 (1H, t, J = 7.5 Hz) 7.65 (1H, ddd, J = 1.5, 2.1, 7.8 Hz) 7.94 (1H, dt, J = 1.5, 7.8 Hz) 8.16 (1H, t, J = 1.8 Hz).

4) 3-tert-ブチルベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム (1. 38 g, 36. 2ミリモル) のエーテル懸濁液 (40 ml) に3-tert-ブチル安息香酸 (3. 13 g, 17. 6ミリモル) のエーテル (40 ml) 溶液を氷冷下で滴下し、室温で2時間攪拌した。反応終了後、

- 5 水 (1. 38 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (1. 38 ml)、水 (4. 2 ml) を順にゆっくりと氷冷下で滴下した。生じた固体をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=8:1、4:1) で精製し、3-tert-ブチルベンジルアルコール (2. 59 g, 90%) を無色透明オイルとして得た。

10 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3277, 1606, 1489, 1363, 1275, 1203, 1016

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.32 (9H, s) 1.85 (1H, s) 4.66 (2H, s) 7.14-7.19 (1H, m) 7.29-7.38 (3H, m).

5) エチル2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート

- 15 3-tert-ブチルベンジルアルコール (2. 50 g, 15. 2ミリモル) の酢酸エチル (30 ml) 溶液にトリエチルアミン (3. 18 ml, 22. 8ミリモル) を加え氷冷下でメタンスルホニルクロライド (1. 29 ml, 16. 72ミリモル) を滴下し、そのまま1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシレートを得た。これはこのまま次の反応に用いた。

- 20 エチル3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (3. 45 g, 15. 2ミリモル) のジメトキシエタン (30 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%, 0. 61 g, 15. 2ミリモル) を加え、氷冷下で30分攪拌した後、メシレートのジメトキシエタン (25 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10:1、8:1) で精製し、エチル2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (5. 01 g, 88%) を淡黄色オイルとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 1739, 1691, 1572, 1475, 1423, 1365, 1228

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz) 1.25 (9H, s) 3.32 (2H, dd, J = 2.2, 7.8 Hz) 4.12 (2H, dq, J = 1.8, 7.4 Hz) 4.55 (1H, t, J = 7.4 Hz) 6.98-7.03 (1H, m) 7.18-7.21 (3H, m) 7.29-7.39 (1H, m) 7.48-7.53 (1H, m) 7.77 (1H, dt, J = 1.6, 7.8 Hz) 7.85-7.87 (1H, m).

5 6) エチル (2 R S, 3 R S)-2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート

塩化亜鉛 (3.60 g, 26.4ミリモル) のエーテル懸濁液 (50 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (2.0 g, 52.8ミリモル) を室温で加えそのまま2時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル 2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (4.91 g, 13.2ミリモル) のエーテル (40 ml) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1, 3:1) で精製し、エチル (2 R S, 3 R S)-2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート (4.16 g, 82%) を無色透明オイルとして得た。

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹): 3456, 1728, 1599, 1477, 1373, 1346, 1180, 1032

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.92 (3H, t, J = 7.0 Hz) 1.27 (9H, s) 2.88-3.02 (3H, m) 3.14 (1H, d, J = 3.0 Hz) 3.88 (2H, q, J = 7.4 Hz) 4.99-5.01 (1H, m) 6.86-6.91 (1H, m) 7.07 (1H, s) 7.15-7.18 (2H, m) 7.25-7.27 (3H, m) 7.41 (1H, s).

7) (4 R S, 5 S R)-4-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

エチル (2 R S, 3 R S)-2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート (4.05 g, 10.8ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (10 ml-10 ml) 溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウム (11 ml, 22ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、無色透明オイル

を得た。

上で得たオイルのテトラヒドロフラン(100ml)溶液にトリエチルアミン(2.26ml, 16.2ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド(2.56ml, 11.88ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-4-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(2.47g, 60%)を無色結晶として得た。

mp 136-137°C

- 10 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3263, 1763, 1601, 1477, 1433, 1363, 1234
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.28 (9H, s) 2.20 (1H, dd, $J = 11.1, 13.8$ Hz) 2.32 (1H, dd, $J = 3.9, 13.8$ Hz) 4.23-4.30 (1H, m) 4.99 (1H, s) 5.77 (1H, d, $J = 8.1$ Hz) 6.85 (1H, d, $J = 7.2$ Hz) 7.01 (1H, s) 7.19-7.31 (3H, m) 7.34-7.40 (3H, m).
- 15 8) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール
(4RS, 5SR)-4-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(2.36g, 6.86ミリモル)のエタノール(60ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(4.3ml, 34.8ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、エタノールを減圧留去した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール(1.21g, 55%)を無色結晶として得た。

mp 102-103°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3063, 1597, 1576, 1476, 1429, 1363, 1199

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.30 (9H, s) 2.32 (1H, dd, $J = 10.4, 13.6$ Hz) 2.75 (1H, dd, $J = 3.2, 13.8$ Hz) 3.31 (1H, dt, $J = 4.0, 9.6$ Hz) 4.68 (1H, d, J

= 4.8 Hz) 6.94–6.96 (1H, m) 7.13 (1H, s) 7.21–7.31 (5H, m) 7.42 (1H, s)
 9) N- [(1R S, 2S R)-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド
 (1R S, 2S R)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-
 5 (3-クロロフェニル)-1-プロパノール (0. 30 g, 0. 944 ミリモル) の
 N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に4-フルオロナフタレン-1-カルボ
 ン酸 (0. 189 g, 0. 99 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1
 水和物 (0. 152 g, 0. 99 ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-
 ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0. 190 g, 0. 99 ミリモ
 10 ル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食
 塹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリ
 カゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1, 0:1)、そ
 の後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N- [(1R S, 2S R)-1-
 [3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ
 15 エチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド (0. 245 g, 53%) を無色結晶とし
 て得た。

mp 76–78°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3312, 1639, 1599, 1516, 1425, 1261, 1236, 1201, 1051
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 0.99 (9H, s) 2.73 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.01
 20 (1H, dd, J = 4.0, 14.4 Hz) 3.52 (2H, dd, J = 8.6, 11.4 Hz) 4.17 (1H, br)
 4.70–4.81 (1H, m) 5.09 (1H, s) 5.87 (1H, d, J = 7.2 Hz) 6.74–6.83 (3H, m)
 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 9.8 Hz) 7.18–7.36 (5H, m) 7.41–7.57 (3H, m) 7.80 (1H,
 d, J = 7.6 Hz) 8.07 (1H, d, J = 7.6 Hz).

実施例 370

25 N- [(1R S, 2S R)-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロ
 ロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロ
 ヘプテン-1-カルボキサミド
 (1R S, 2S R)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-
 (3-クロロフェニル)-1-プロパノール (0. 30 g, 0. 944 ミリモル) の

N, N-ジメチルホルムアミド(5m1)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(0. 187g, 0. 99ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(1.52g, 0. 99ミリモル)を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0. 195g, 0. 99ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1, 0:1)、その後、再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-[¹RS, ²SR]-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド(0. 230g, 50%)を無色結晶として得た。

mp 104-105°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 3300, 1635, 1514, 1425, 1363, 1298, 1273, 1197, 1103, 1076
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.27 (9H, s) 1.95-2.01 (2H, m) 2.14-2.20 (2H, m)
15 2.63-2.75 (3H, m) 2.97 (1H, dd, J = 4.0, 14.2 Hz) 4.36 (1H, s) 4.67-4.69 (1H, m) 5.02 (1H, s) 5.69 (1H, d, J = 7.4 Hz) 5.87-5.98 (1H, m) 6.26 (1H, d, J = 12.0 Hz) 6.86-7.30 (10H, m) 7.47 (1H, s).

実施例371

N-[¹RS, ²SR]-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール(0. 313g, 0. 985ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(5m1)溶液に5-クロロナフタレン-1-カルボン酸(0. 214g, 1. 04ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(0. 160g, 1. 04ミリモル)を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0. 20g, 1. 04ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-[¹RS, ²SR]-1-[3-(tert-

ブチル) ベンジル] -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -5-クロロ-1-ナフトアミド (0. 307 g, 62%) を無色結晶として得た。

mp 91-93°C

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 3267, 1631, 1572, 1518, 1203, 1037

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.25 (9H, s) 2.74 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.05 (1H, dd, J = 4.0, 14.2 Hz) 4.02 (1H, d, J = 4.4 Hz) 4.77-4.86 (1H, m) 5.05-5.09 (1H, m) 5.87 (1H, d, J = 7.8 Hz) 7.01 (1H, d, J = 7.4 Hz) 7.12-7.66 (12H, m) 8.29 (1H, d, J = 8.8 Hz).

実施例 372

10 tert-ブチル (1R S, 2S R) -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] エチルカーバメート

1) 2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1- (4-メチルフェニル) プロパン-1-オール

15 窒素置換した3径フラスコにマグネシウム (12.2 g, 502ミリモル)、エーテル (100 ml) を加え、4-プロモトルエン (56.1 ml, 456ミリモル) のエーテル (200 ml) 溶液を滴下し、1.5時間加熱還流した。反応容器をドライアイス-アセトン浴で冷却し、ペンタフルオロプロピオン酸 (25 g, 152ミリモル) のエーテル (100 ml) 溶液を滴下し、ゆっくりと室温に戻した
20 のち、3時間加熱還流し、終夜、室温で攪拌した。反応混合物を氷冷し、3規定塩酸でクエンチした。酢酸エチルで希釈し、有機層を分離、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:0, 30:1) を行い、無色透明オイルを得た。これをメタノールに溶解させ、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウムを加えた。室温に戻し、1時間攪拌した。反応終了後、6規定塩酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1, 5:1) で精製し、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1- (4-メチルフェニル) プロパン-1-オール (20.28 g, 56%)

を無色透明オイルとして得た。

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 3400, 1616, 1518, 1363, 1331, 1213, 1184, 1132

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 2.37 (3H, s) 2.50 (1H, d, J = 4.8 Hz) 4.98-5.13 (1H, m) 7.21 (2H, d, J = 8.4 Hz) 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz).

5 2) O-フェニルO-[2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル)プロピル]カルボノチオネート

2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル)プロパン-1-オール (15. 93 g, 66. 3ミリモル) の酢酸エチル (200 ml) 溶液にトリエチルアミン (13. 9 ml, 99. 45ミリモル) を加え、氷冷下でクロロフェニルチオノホルムエート (10. 1 ml, 72. 8ミリモル) を加え、氷冷下で2時間攪拌した。析出した固体をろ過して除去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=30:1) で精製し、O-フェニルO-[2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル)プロピル]カルボノチオネート (22. 82 g, 91%)

15 を無色透明オイルとして得た。

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 1616, 1591, 1518, 1491, 1290, 1192, 1143

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 2.39 (3H, s) 6.67 (1H, dd, J = 7.5, 16.5 Hz) 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz) 7.24-7.31 (3H, m) 7.37-7.42 (4H, m).

3) 4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)トルエン

20 O-フェニルO-[2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル)プロピル]カルボノチオネート (16. 55 g, 44. 0ミリモル) のベンゼン (100 ml) 溶液に2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (1. 45 g, 8. 8ミリモル)、水素化トリ-n-ブチルスズ (17. 8 ml, 66. 0ミリモル) を加え、80°Cで5時間攪拌した。反応終了後、ベンゼンを減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)トルエン (11. 13 g,) を無色透明オイルとして得た。これは若干のスズ化合物と思われる不純物が含まれるが、このまま次の反応に用いた。

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 1518, 1464, 1377, 1315, 1203, 1118, 1080, 1030

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 2.34 (3H, s) 3.26 (2H, t, J = 18.8 Hz) 7.16 (4H, s).

4) 1-(プロモメチル)-4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンゼン
 4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)トルエン(9. 97 g, 39. 4ミリモル)の四塩化炭素(300 ml)溶液に2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル(0. 33 g, 1. 97ミリモル)、N-プロモスクシンイミド(8. 50 g, 47. 3ミリモル)を加え、終夜、加熱還流した。室温に冷却後、不溶物をろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:0, 50:1, 20:1)で精製し、1-(プロモメチル)-4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンゼン(3. 66 g, 31% (2工程の收率))を無色結晶として得た。

mp 62-63°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 1518, 1437, 1323, 1190, 1101, 1070, 1045

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 3. 31 (2H, t, J = 17. 8 Hz) 7. 27 (2H, d, J = 8. 0 Hz)
 7. 40 (2H, d, J = 8. 4 Hz).

15 5) エチル3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオネート
 エチル3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート(2. 74 g, 12. 08ミリモル)のジメトキシエタン(30 ml)溶液を氷冷し、水素化ナトリウム(60%, 0. 49 g, 12. 08ミリモル)を加え、氷冷下で30分攪拌した後、20 1-(プロモメチル)-4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンゼン(3. 66 g, 12. 08ミリモル)のジメトキシエタン(15 ml)溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、0. 5規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1. 5:1, 1. 0:1)で精製し、エチル3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオネート(4. 64 g, 86%)を無色結晶として得た。

mp 81-82°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 1738, 1693, 1572, 1425, 1317, 1195, 1028

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz) 3.25 (2H, t, J = 18.3 Hz)
 3.32 (2H, d, J = 7.2 Hz) 4.05-4.14 (2H, m) 4.54 (1H, t, J = 7.5 Hz) 7.16-7.23
 (4H, m) 7.37 (1H, t, J = 8.1 Hz) 7.51-7.54 (1H, m) 7.77-7.81 (1H, m) 7.90-7.92
 (1H, m).

- 5 6) エチル (2 R S, 3 R S) -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-
 [4- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] プロピオネート
 塩化亜鉛 (2.70 g, 19.84 ミリモル) のエーテル懸濁液 (30 ml) に
 水素化ホウ素ナトリウム (1.50 g, 39.68 ミリモル) を室温で加えそのまま
 2時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル 3- (3-クロロフェニル)
 10 -3-オキソ-2- [4- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル]
 プロピオネート (4.45 g, 9.92 ミリモル) のエーテル (20 ml) 溶液を
 加え、室温で1時間攪拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、
 水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1,
 15 5 : 1) で精製し、エチル (2 R S, 3 R S) -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒ
 ドロキシ-2- [4- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] プ
 ロピオネート (3.95 g, 89%) を無色透明オイルとして得た。

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹): 3450, 1709, 1576, 1518, 1435, 1315, 1195, 1113, 1030

- 19 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz) 2.87-3.02 (3H, m) 3.18 (1H,
 20 d, J = 2.6 Hz) 3.25 (2H, t, J = 18.2 Hz) 3.88 (2H, q, J = 6.8 Hz) 5.02 (1H,
 d, J = 1.8 Hz) 7.04-7.17 (4H, m) 7.26-7.28 (3H, m) 7.41-7.42 (1H, m).

- 25 7) (2 R S, 3 R S) -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2- [4-
 (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] プロピオン酸
 エチル (2 R S, 3 R S) -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2- [4-
 (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] プロピオネート (3.
 84 g, 8.52 ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (20 ml-20 ml
 1) 溶液に室温で1規定の水酸化ナトリウム (17 ml, 17 ミリモル) を加え、
 室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸
 性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、

減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペントフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸(2. 85 g, 79%)を無色結晶として得た。

5 mp 150-151°C

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 2500-3300, 1693, 1433, 1315, 1238, 1194, 1103, 1078, 1030
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 2.87-3.05 (3H, m) 3.24 (2H, t, J = 18.4 Hz) 5.09 (1H, d, J = 4.0 Hz) 7.05 (2H, d, J = 8.0 Hz) 7.14 (2H, d, J = 8.4 Hz) 7.24-7.29 (3H, m) 7.41 (1H, s).

10 8) (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペントフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン
 (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペントフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸(2. 75 g, 6.50ミリモル)のテトラヒドロフラン(70 ml)溶液にトリエチルアミン(1. 15 36 ml, 9.75ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド(1. 54 ml, 7.15ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペントフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(2. 54 g, 93%)を無色結晶として得た。

mp 137-138°C

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 3234, 1761, 1435, 1317, 1194, 1030, 912
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 2.17-2.36 (2H, m) 3.28 (2H, t, J = 18.6 Hz) 4.19-4.30 (1H, m) 4.95 (1H, s) 5.77 (1H, d, J = 8.2 Hz) 7.03 (2H, d, J = 7.6 Hz) 7.27-7.38 (3H, m).

9) tert-ブチル(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-4-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペントフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

(4 R S, 5 S R) -5- (3-クロロフェニル) -4- [4- (2, 2, 3, 3, 3
-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2. 4
3 g, 5. 79ミリモル) のアセトニトリル (40m1) 溶液にジ-tert-ブチ
ルジカーボネート (1. 52 g, 6. 95ミリモル) と4- (ジメチルアミノ) ピ
5 リジン (71mg, 0. 579ミリモル) を順に加え、室温で終夜攪拌した。溶媒
を減圧留去し、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、tert-ブチル (4 R S,
5 S R) -5- (3-クロロフェニル) -2-オキソ-4- [4- (2, 2, 3, 3, 3-
ペンタフルオロプロピル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレー
ト (2. 77 g, 92%) を無色結晶として得た。

10 mp 136-138°C

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹): 1813, 1724, 1358, 1315, 1251, 1195, 157, 1076, 1028
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.49 (9H, s) 2.58 (1H, dd, J = 8.8, 14.4 Hz) 2.88 (1H,
dd, J = 4.6, 14.4 Hz) 3.21 (2H, t, J = 18.4 Hz) 4.77-4.87 (1H, m) 5.64 (1H,
d, J = 7.0 Hz) 6.67 (2H, d, J = 8.0 Hz) 6.99-7.03 (3H, m) 7.12-7.19 (2H,
m) 7.24-7.30 (1H, m).

10) tert-ブチル (1 R S, 2 S R) -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒド
ロキシ-1- [4- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] エチ
ルカーバメート

tert-ブチル (4 R S, 5 S R) -5- (3-クロロフェニル) -2-オキソ-4-
20 [4- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] -1, 3-オキサ
ゾリジン-3-カルボキシレート (2. 66 g, 5. 12ミリモル) のメタノール-
テトラヒドロフラン (20m1-20m1) 溶液に1規定水酸化ナトリウム (6.
2m1, 6. 2ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。水で希釈した後、酢酸エ
チルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、tert-
ブチル (1 R S, 2 S R) -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4-
(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] エチルカーバメート
(2. 11 g, 83%) を無色結晶として得た。

mp 156-157°C

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 3348, 1682, 1531, 1444, 1311, 1244, 1178, 1032

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.34 (9H, s) 2.59-2.79 (2H, m) 3.26 (2H, t, J = 18.4 Hz) 3.49 (1H, br) 4.09 (1H, br) 4.55 (1H, d, J = 7.6 Hz) 4.91 (1H, br) 7.08-7.20 (4H, m) 7.26-7.29 (3H, m) 7.1 (1H, s).

5 実施例 3 7 3

N- [(1 R S, 2 S R) -1- [4- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (3-クロロフェニル) -3- [4- (2,

10 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) フェニル] -1-プロパノール

tert-ブチル (1 R S, 2 S R) -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [4- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] エチルカーバメート (2. 0.0 g, 4. 05 ミリモル) のクロロホルム (20 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (20 ml) を加え、室温で一時間搅拌した。減圧濃縮した後、残

15 渣に水を加え、飽和重曹水で塩基性とした。水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (3-クロロフェニル) -3- [4- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) フェニル] -1-プロパノール (1.

08 g, 68%) を無色結晶として得た。

20 mp 109-110°C

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 3000-3300, 1576, 1518, 1433, 1317, 1078, 1028

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.60 (2H, br) 2.35 (1H, dd, J = 10.2, 13.4 Hz) 2.75 (1H, dd, J = 3.0, 13.6 Hz) 3.18-3.36 (3H, m) 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz) 7.10-7.35 (7H, m) 7.41 (1H, s).

25 2) N- [(1 R S, 2 S R) -1- [4- (2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル] -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -4-フルオロ-1-ナフトアミド

4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (153 mg, 0. 801 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3- (3-ジメチルア

ミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (154 g, 0.801ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (123 mg, 0.801ミリモル) を加え、最後に (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) フェニル]-1-プロパノール (0.30 g, 0.763ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたグラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-[(1R S, 2S R)-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド (0.284 g, 6.6%) を無色結晶として得た。

mp 191-192°C

元素分析値 $C_{29}H_{22}NO_2ClF_6$ として

計算値: C, 61.55; H, 3.92; N, 2.47

15 実測値: C, 61.27; H, 3.75; N, 2.45

IR ν max^{BR} (cm⁻¹) : 3265, 1641, 1626, 1516, 1425, 1236, 1178, 1032.
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 2.80 (1H, dd, J = 10.8, 14.1 Hz) 3.02 (1H, dd, J = 4.2, 14.4 Hz) 3.29 (2H, t, J = 18.0 Hz) 3.91 (1H, s) 4.70-4.77 (1H, m) 5.10 (1H, d, J = 2.2 Hz) 5.95 (1H, d, J = 8.1 Hz) 6.90-6.96 (1H, m) 7.03 (1H, dd, J = 5.4, 7.8 Hz) 7.17-7.36 (7H, m) 7.43-7.56 (3H, m) 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz) 8.07 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 374

N-[(1R S, 2S R)-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (151 mg, 0.801ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (154 g, 0.801ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (123 mg, 0.

801ミリモル) を加え、最後に (1R,S, 2S,R)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペントフルオロプロピル) フェニル]-1-プロパノール (0.30 g, 0.763ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたグラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-[(1R,S, 2S,R)-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペントフルオロプロピル) ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (0.284 g, 66%) を無色結晶として得た。

mp 176-177°C

元素分析値 $C_{30}H_{27}NO_2ClF_5$ として

計算値: C, 63.89; H, 4.83; N, 2.48

実測値: C, 63.70; H, 4.85; N, 2.22

IR ν max^{KBr}(cm⁻¹): 3281, 1635, 1518, 1433, 1315, 1197, 1030

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.95-2.04 (2H, m) 2.16-2.28 (2H, m) 2.64-2.68 (2H, m) 2.75 (1H, dd, J = 11.1, 14.7 Hz) 2.97 (1H, dd, J = 4.5, 14.7 Hz) 3.28 (2H, t, J = 18.3 Hz) 4.01 (1H, br) 4.62-4.71 (1H, m) 5.05 (1H, d, J = 2.7 Hz) 5.74 (1H, d, J = 7.8 Hz) 5.95 (1H, dt, J = 5.7, 11.4 Hz) 6.29 (1H, d, J = 11.7 Hz) 6.88 (1H, dd, J = 1.2, 7.2 Hz) 7.03 (1H, t, J = 7.8 Hz) 7.0-7.36 (8H, m) 7.48 (1H, s).

実施例375

N-[(1R,S, 2S,R)-1-[4-(2, 2, 3, 3, 3-ペントフルオロフェニル) ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド

5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (176 mg, 0.849ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (163 mg, 0.849ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリシアゾール1水和物 (130 mg, 0.849ミリモル) を加え、

最後に (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (3-クロロフェニル) -3- [4- (2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル) フェニル] -1-プロパノール (318 mg, 0.809ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリガゲルをつめたグラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N- [(1 R S, 2 S R) -1- [4- (2, 2, 3, 3-ペンタフルオロフェニル) ベンジル] -2- (3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -5-クロロ-1-ナフトアミド (330 mg, 70%) を無色結晶として得た。

10 mp 216-217°C

元素分析値 $C_{29}H_{22}NO_2Cl_2F_6$ として

計算値: C, 59.81; H, 3.81; N, 2.41

実測値: C, 59.75; H, 3.81; N, 2.41

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹): 3260, 1637, 1539, 1319, 1180, 1118, 1030

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 2.80 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.02 (1H, dd, J = 4.0, 14.6 Hz) 3.30 (2H, t, J = 18.2 Hz) 3.74 (1H, br) 4.72-4.84 (1H, m) 5.09 (1H, s) 5.96 (1H, d, J = 8.6 Hz) 7.11-7.58 (12H, m) 7.74 (1H, d, J = 8.8 Hz) 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 376

20 N- { (1 R S, 2 S R) -2- (3-クロロフェニル) -1- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] -2-ヒドロキシエチル} -4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) 2-ブロモ-4-メチル-1- [(2-メチル-2-プロペニル) オキシ] ベンゼン
2-ブロモ-p-クレゾール (10 ml, 82.7ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) 溶液に炭酸カリウム (17.2 g, 124ミリモル)、塩化メタリル (9.8 ml, 99.2ミリモル) を加え、100°Cで終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、2-ブロモ-4-メチル-1- [(2-メチル-2-プロペ

ニル) オキシ] ベンゼン (19. 67 g, 99%) を無色透明オイルとして得た。
 IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 1658, 1604, 1494, 1452, 1377, 1286, 1251, 1230, 1207, 1153
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.84 (3H, s) 2.25 (3H, s) 4.45 (2H, s) 4.98-5.00 (1H,
 m) 5.13-5.14 (1H, m) 6.56 (1H, d, J = 8.4 Hz) 6.99-7.03 (1H, m) 7.35-7.36
 5 (1H, m).

2) 3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン
 2-プロモ-4-メチル-1-[(2-メチル-2-プロペニル) オキシ] ベンゼン (5.
 0 g, 20. 7ミリモル) のトルエン (100 ml) 溶液に 2, 2'-アゾビスイソ
 プチロニトリル (1. 45 g, 8. 8ミリモル)、水素化トリ-n-ブチルスズ (8.
 10 34 ml, 31ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留
 去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 0, 5
 0 : 1) で精製し、3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン (3.
 70 g, 100%) を無色透明オイルとして得た。

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹): 1612, 1489, 1464, 1192, 991
 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.32 (6H, s) 2.29 (3H, s) 4.20 (2H, s) 6.67 (1H, d,
 J = 8.4 Hz) 6.90-6.92 (2H, m).

3) エチル 3- (3-クロロフェニル) -2- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒド
 ロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] -3-オキソプロピオネート
 3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン (9. 42 g, 58
 20 ミリモル) の四塩化炭素 (300 ml) 溶液に 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリ
 ル (0. 48 g, 2. 9ミリモル)、N-プロモスクシンイミド (10. 84 g,
 60. 9ミリモル) を加え、終夜、加熱還流した。室温に冷却後、不溶物をろ過、
 減圧濃縮し、臭素体を得た。

エチル 3- (3-クロロフェニル) -3-オキソプロピオネート (13. 15 g, 5
 25 8ミリモル) のジメトキシエタン (100 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム
 (60%, 2. 32 g, 58ミリモル) を加え、氷冷下で 30 分攪拌した後、臭素
 体 (58ミリモル) のジメトキシエタン (150 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪
 拌した。反応終了後、0. 5規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、
 飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1、1:5)で精製し、エチル3-(3-クロロフェニル)-2-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル]-3-オキソプロピオネート(14.04g, 63%)を淡黄色オイルとして得た。

5 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 1738, 1693, 1612, 1572, 1487, 1469, 1423, 1365, 1228, 1192
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz) 1.24 (3H, s) 1.28 (3H, s) 3.27
 (2H, dd, J = 1.8, 7.6 Hz) 4.06-4.17 (4H, q, J = 7.2 Hz) 6.65 (1H, d, J =
 8.0 Hz) 6.89-6.90 (1H, m) 6.95 (1H, dd, J = 1.8, 8.0 Hz) 7.36 (1H, t, J =
 8.0 Hz) 7.51 (1H, ddd, J = 1.2, 2.2, 8.0 Hz) 7.77 (1H, dt, J = 1.0, 7.6 Hz)
 10 7.85-7.86 (1H, m).

4) エチル(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-2-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル]-3-ヒドロキシプロピオネート

塩化亜鉛(9.90g, 72.6ミリモル)のエーテル懸濁液(140mL)に
 15 水素化ホウ素ナトリウム(5.50g, 145.2ミリモル)を室温で加えそのまま
 2時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル3-(3-クロロフェニル)-
 -2-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル]-
 3-オキソプロピオネート(14.04g, 36.3ミリモル)のエーテル(50
 mL)溶液を加え、室温で1.5時間攪拌した。3規定塩酸で反応を終了させ、酢
 酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
 ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢
 酸エチル=10:1、5:1)で精製し、エチル(2RS, 3RS)-3-(3-ク
 ロロフェニル)-2-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-
 イル) メチル]-3-ヒドロキシプロピオネート(12.07g, 86%)を淡黄色
 25 オイルとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3460, 1726, 1487, 1467, 1373, 1190, 1032, 987
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) 0.95 (3H, t, J = 7.0 Hz) 1.27 (3H, s) 1.29 (3H, s)
 2.89-2.97 (3H, m) 3.18 (1H, d, J = 2.4 Hz) 3.90 (2H, q, J = 7.0 Hz) 4.18
 (2H, s) 4.98-4.99 (1H, m) 6.03 (1H, d, J = 8.2 Hz) 6.78-6.84 (2H, m) 7.24-7.28

(3H, m) 7.40-7.42 (1H, m).

- 5) (4 R S, 5 S R) -5- (3-クロロフェニル) -4- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン
- 5 エチル (2 R S, 3 R S) -3- (3-クロロフェニル) -2- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] -3-ヒドロキシプロピオネート (11.44 g, 29.4ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (60 ml-60 ml) 溶液に室温で1規定の水酸化ナトリウム (60 ml, 60ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を
- 10 1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、無色透明オイルを得た。このテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液にトリエチルアミン (6.2 ml, 44.1ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (7.6 ml, 35.3ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4 R S, 5 S R) -5- (3-クロロフェニル) -4- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (8.11 g, 77%) を無色結晶として得た。
- mp 183-184°C
- 20 IR ν max^{KBr} (cm⁻¹): 3271, 1759, 1489, 1236, 1194
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.29, 1.30 (each s, 6H) 2.15 (1H, dd, J = 11.4, 13.8 Hz) 2.27 (1H, dd, J = 3.9, 13.8 Hz) 4.18-4.25 (3H, m) 4.98 (1H, s) 5.75 (1H, d, J = 7.8 Hz) 6.68 (1H, d, J = 8.1 Hz) 6.74-6.79 (2H, m) 7.25-7.28 (1H, m) 7.34-7.39 (3H, m).
- 25 6) (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (3-クロロフェニル) -3- (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -1-プロパノール (4 R S, 5 S R) -5- (3-クロロフェニル) -4- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (5.33 g, 14.9ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液に8規定水

酸化ナトリウム水溶液 (9. 3 ml, 74. 5 ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、エタノールを減圧留去した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(1 R S, 5 S R)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-プロパノール (3. 68 g, 74%) を無色結晶として得た。

mp 83-86°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3000-3300, 1597, 1574, 1487, 1469, 1192, 1076, 987

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.30 (3H, s) 1.31 (3H, s) 2.28 (1H, dd, J = 7.5, 13.8 Hz) 2.70 (1H, dd, J = 3.3, 13.8 Hz) 3.21-3.27 (1H, m) 4.20 (2H, s) 4.66 (1H, d, J = 5.1 Hz) 6.69 (1H, d, J = 7.8 Hz) 6.84-6.88 (2H, m) 7.24-7.33 (3H, m) 7.41 (1H, s).

7) N- { (1 R S, 2 S R)-2-(3-クロロフェニル)-1-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル]-2-ヒドロキシエチル} -4-フルオロ-1-ナフトアミド

20 4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (242 mg, 1. 27 ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (243 mg, 1. 27 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリシアゾール1水和物 (195 mg, 1. 27 ミリモル) を加え、最後に (1 R S, 2 S R)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-プロパノール (0. 40 g, 1. 21 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたグラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N- { (1 R S, 2 S R)-2-(3-クロロフェニル)-1-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル]-2-ヒドロキシエチル} -4-フルオロ-1-ナフトアミド (383 mg, 68%) を無色結晶として得た。

mp 131-133°C

元素分析値 $C_{30}H_{27}NO_3Cl \cdot H_2O$ として

計算値: C, 71.63; H, 5.81; N, 2.78

実測値: C, 71.28; H, 5.54; N, 2.79

- 5 IR ν max^{KBr} (cm⁻¹): 3281, 1641, 1626, 1518, 1487, 1464, 1425, 1261, 1236, 1194
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.22 (3H, s) 1.27 (3H, s) 2.71 (1H, dd, J = 11.1, 14.7 Hz) 3.00 (1H, dd, J = 4.2, 14.4 Hz) 4.12 (1H, d, J = 4.2 Hz) 4.21 (2H, d, J = 0.9 Hz) 4.69-4.78 (1H, m) 5.08-5.10 (1H, m) 5.83 (1H, d, J = 7.5 Hz) 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz) 6.91-7.02 (3H, m) 7.16 (1H, dd, J = 5.4, 7.8 Hz)
10 7.27-7.38 (3H, m) 7.45-7.57 (3H, m) 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz) 8.07 (1H, d, J = 7.8 Hz).

実施例 377

- N- { (1RS, 2SR) -2- (3-クロロフェニル) -1- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] -2-ヒドロキシエチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド
15 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (23.9 mg, 1.27ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (24.3mg, 1.27ミリモル) 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (19.5mg, 1.27ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR) -2-アミノ-1- (3-クロロフェニル) -3- (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -1-プロパノール (0.40g, 1.21ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたグラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N- { (1RS, 2SR) -2- (3-クロロフェニル) -1- [(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル] -2-ヒドロキシエチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (32.6mg, 54%) を無色結晶として得た。

mp 149–150°C

元素分析値 $C_{31}H_{32}NO_3Cl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値: C, 72.86; H, 6.51; N, 2.74

実測値: C, 73.04; H, 6.26; N, 3.04

5 IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 3304, 1635, 1514, 1487, 1192, 1076, 987, 910

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.28 (6H, s) 1.98–2.01 (2H, m) 2.16–2.21 (2H, m) 2.58–2.69 (3H, m) 2.87–2.95 (1H, m) 4.20 (2H, s) 4.62 (1H, br) 5.00 (1H, s) 5.71 (1H, d, J = 7.4 Hz) 5.89–6.00 (1H, m) 6.26 (1H, d, J = 11.8 Hz) 6.68 (1H, d, J = 8.8 Hz) 6.88–7.16 (5H, m) 7.26–7.30 (3H, m) 7.46 (1H, s)

10 実施例 378

5-クロロ-N-[(1R S, 2S R)-2-(3-クロロフェニル)-1-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-2-ヒドロキシエチル]-1-ナフトアミド

5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (260 mg, 1.26 ミリモル) のN, 15 N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (242 mg, 1.26 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (193 mg, 1.26 ミリモル) を加え、最後に (1R S, 2S R)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-プロパノール (0.40 g, 20 1.20 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたグラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、5-クロロ-N-[(1R S, 2S R)-2-(3-クロロフェニル)-1-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-2-ヒドロキシエチル]-1-ナフトアミド (473 mg, 76%) を無色結晶として得た。

mp 191–192°C

元素分析値 $C_{30}H_{27}NO_3Cl_2$ として

計算値: C, 69.23; H, 5.23; N, 2.69

実測値: C, 69.02; H, 5.04; N, 2.71

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹): 3271, 1639, 1572, 1520, 1487, 1194, 908

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.23 (3H, s) 1.26 (3H, s) 2.70 (1H, dd, J = 11.0, 14.6 Hz) 2.99 (1H, dd, J = 4.4, 14.8 Hz) 4.21 (2H, s) 4.71-4.78 (1H, m) 5.07 (1H, d, J = 3.2 Hz) 5.86 (1H, d, J = 8.2 Hz) 6.71 (1H, d, J = 8.8 Hz) 6.90-6.93 (2H, m) 7.22-7.64 (9H, m) 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 379

N-[(1R S, 2S R)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル}-4-フルオロ-10 1-ナフトアミド

1) 2, 2-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)-1-プロパノン

三径フラスコにマグネシウム (7.14 g, 294 ミリモル) のエーテル懸濁液 (200 ml) に p-ブロモトルエン (34 ml, 276 ミリモル) のエーテル (100 ml) 溶液を滴下し、1.5 時間加熱還流した。その後、室温で、トリメチルアセトニトリル (25 ml, 226 ミリモル) のエーテル (100 ml) 溶液を加え、二時間攪拌した。ついで、氷冷し、6 規定塩酸を滴下し、30 分、室温で攪拌した。エーテルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:0, 10:1) で精製し、2, 2-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)-1-プロパノン (10.94 g, 27%) を無色透明オイルとして得た。

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹): 1672, 1608, 1477, 1396, 1365, 1278, 960

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.35 (9H, s) 2.38 (3H, s) 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz) 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz).

2) 1-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)-4-メチルベンゼン
25 2, 2-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)-1-プロパノン (4.69 g, 26.6 ミリモル) の入ったナスコルに、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオライド (10 g, 45.2 ミリモル) を滴下し、80-85°Cで終夜攪拌した。反応混合物を飽和重曹水に流し込み、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー(ヘキサン)で精製し、1-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)-4-メチルベンゼン(5. 16 g, 77%)を無色透明オイルとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1618, 1518, 1485, 1464, 1308, 1286, 1259, 1209, 1093, 1072, 976

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 1.02 (9H, s) 2.37 (3H, s) 7.15-7.19 (2H, m) 7.31 (2H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$).

3) エチル3-(3-クロロフェニル)-2-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-3-オキソプロピオネート

1-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)-4-メチルベンゼン(4.

10 10 5.2 g, 22.8ミリモル)の四塩化炭素(150 ml)溶液に2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル(188 mg, 1.14ミリモル)、N-プロモスクシンイミド(4.06 g, 22.8ミリモル)を加え、終夜、加熱還流した。室温に冷却後、不溶物をろ過、減圧濃縮した。臭素体を得た。これはこのまま次の反応に用いた。

エチル3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート(5.17 g, 22.8ミリモル)のジメトキシエタン(60 ml)溶液を氷冷し、水素化ナトリウム(60%, 0.92 g, 22.8ミリモル)を加え、氷冷下で15分攪拌した後、臭素体(22.8ミリモル)のジメトキシエタン(40 ml)溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣

20 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1、15:1)で精製し、エチル3-(3-クロロフェニル)-2-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-3-オキソプロピオネート(7.44 g, 77%)を淡黄色オイルとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$: 1736, 1691, 1570, 1483, 1425, 1367, 1259, 1093, 1072

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 0.99 (9H, s) 1.12 (3H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$) 3.34 (2H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$) 3.96-4.15 (2H, m) 4.56 (1H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$) 7.21-7.45 (5H, m) 7.50-7.55 (1H, m) 7.78-7.90 (1H, m) 7.90-7.92 (1H, m).

4) エチル(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]プロピオネート

塩化亜鉛 (4. 94 g, 36. 2ミリモル) のエーテル懸濁液 (70 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (2. 74 g, 72. 4ミリモル) を室温で加えそのまま2時間搅拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル3- (3-クロロフェニル) -2-[4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] -3-オキソプロピオネート (7. 59 g, 18. 1ミリモル) のエーテル (50 ml) 溶液を加え、室温で1時間搅拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗净した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 15 : 1, 1 : 1, 5 : 1) で精製し、エチル (2RS, 3RS) -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] プロピオネート (6. 12 g, 80%) を淡黄色オイルとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3454, 1712, 1616, 1597, 1576, 1483, 1398, 1371, 1398, 1286, 1259, 1190

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz) 1.00 (9H, s) 2.90-3.04 (2H, m) 3.11 (1H, d, J = 1.8 Hz) 3.90 (2H, q, J = 7.0 Hz) 5.03 (1H, d, J = 2.2 Hz) 7.09 (2H, d, J = 8.0 Hz) 7.25-7.29 (5H, m) 7.42 (1H, s).

5) (2RS, 3RS) -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] プロピオン酸エチル (2RS, 3RS) -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] プロピオネート (5. 88 g, 13. 8ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (30 ml-30 ml) 溶液に室温で1規定の水酸化ナトリウム (28 ml, 28ミリモル) を加え、室温で終夜搅拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(2RS, 3RS) -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2-[4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] プロピオン酸 (4. 24 g, 77%) を無色結晶として得た。

mp 141-142°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 2500-3300, 1709, 1599, 1574, 1483, 1413, 1398, 1369, 1286, 1259

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 0.99 (9H, s) 2.90-3.05 (3H, m) 5.10 (1H, d, J = 3.6 Hz) 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz) 7.25-7.28 (5H, m) 7.42 (1H, s).

- 5 6) (4 R S, 5 S R) -5- (3-クロロフェニル) -4- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2 R S, 3 R S) -3- (3-クロロフェニル) -3-ヒドロキシ-2- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] プロピオン酸 (4.09 g, 10.3ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液にトリエチルアミン (2.16 ml, 15.45ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (2.67 ml, 12.36ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4 R S, 5 S R) -5- (3-クロロフェニル) -4- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.97 g, 98%) を無色結晶として得た。

mp 188-190°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) : 3246, 1739, 1437, 1369, 1286, 1238, 1078

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 2.27 (1H, dd, J = 10.8, 13.1 Hz) 2.36 (1H, dd, J = 4.2, 12.8 Hz) 4.23-4.31 (1H, m) 5.09 (1H, s) 5.77 (1H, d, J = 8.1 Hz) 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz) 7.24-7.29 (1H, m) 7.32-7.38 (5H, m).

- 7) (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (3-クロロフェニル) -3- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) フェニル] -1-プロパノール (4 R S, 5 S R) -5- (3-クロロフェニル) -4- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.82 g, 9.70ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.1 ml, 48.5ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応終了後、エタノールを減圧留去した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃

縮した。残渣を再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、（1 R S, 2 S R）-2-アミノ-1-（3-クロロフェニル）-3-[4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）フェニル]-1-プロパノール（2. 56 g, 72%）を無色結晶として得た。

5 mp 105-107°C

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 3352, 1597, 1483, 1286, 1259, 1093, 1068, 1037, 1008, 978
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.02 (9H, s) 2.38 (1H, dd, J = 10.6, 13.6 Hz) 2.80
(1H, dd, J = 2.8, 13.2 Hz) 3.27-3.36 (1H, m) 4.68 (1H, d, J = 4.8 Hz) 7.15
(2H, d, J = 8.2 Hz) 7.26-7.35 (5H, m) 7.42 (1H, s).

10 8) N- { (1 R S, 2 S R) -2-（3-クロロフェニル）-1- [4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル] -2-ヒドロキシエチル} -4-フルオロ-1-ナフトアミド

4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸（216 mg, 1.15 ミリモル）のN, N-ジメチルホルムアミド（5 ml）溶液に、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（220 mg, 1.15 ミリモル）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（176 mg, 1.15 ミリモル）を加え、最後に（1 R S, 2 S R）-2-アミノ-1-（3-クロロフェニル）-3-[4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）フェニル]-1-プロパノール（0.40 g, 1.09 ミリモル）を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたグラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N- { (1 R S, 2 S R) -2-（3-クロロフェニル）-1- [4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル] -2-ヒドロキシエチル} -4-フルオロ-1-ナフトアミド（289 mg, 49%）を無色結晶として得た。

mp 104-106°C

IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 3244, 1639, 1626, 1599, 1516, 1425, 1286, 1261, 1091, 1072, 1008, 978

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 2.82 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.03

(1H, dd, 4.4, 14.4 Hz) 3.85 (1H, s) 4.72-4.81 (1H, m) 5.10 (1H, d, J = 3.4 Hz) 5.98 (1H, d, J = 8.4 Hz) 6.93 (1H, dd, J = 7.6, 9.8 Hz) 7.10 (1H, dd, J = 5.0, 7.6 Hz) 7.19-7.56 (10H, m) 7.75 (1H, d, J = 7.6 Hz) 8.06 (1H, d, J = 8.0 Hz).

5 実施例 3 8 0

N- { (1RS, 2SR)-2- (3-クロロフェニル)-1- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル]-2-ヒドロキシエチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド
 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (216m
 10 g, 1.15ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (220mg, 1.15ミリモル) 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (176mg, 1.15ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR)-2-アミノ-1- (3-クロロフェニル)-3- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) フェニル]
 15 -1-プロパノール (0.40g, 1.09ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。
 酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたグラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N- { (1RS,
 2SR)-2- (3-クロロフェニル)-1- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル]-2-ヒドロキシエチル} -6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ
 20 [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (316mg, 54%) を無色結晶として得た。

mp 119-120°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3265, 1635, 1516, 1485, 1286, 1259

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.28 (6H, s) 1.98-2.01 (2H, m) 2.16-2.21 (2H, m)
 2.58-2.69 (3H, m) 2.87-2.95 (1H, m) 4.20 (2H, s) 4.62 (1H, br) 5.00 (1H, s) 5.71 (1H, d, J = 7.4 Hz) 5.89-6.00 (1H, m) 6.26 (1H, d, J = 11.8 Hz)
 6.68 (1H, d, J = 8.8 Hz) 6.88-7.16 (5H, m) 7.26-7.30 (3H, m) 7.46 (1H, s)

実施例 3 8 1

5-クロロ-N- { (1 R S, 2 S R) -2- (3-クロロフェニル) -1- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル] -2-ヒドロキシエチル} -1-ナフトアミド

- 5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (238 mg, 1. 15ミリモル) のN,
 5 N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノ
 プロピル) カルボジイミド塩酸塩 (220 mg, 1. 15ミリモル) 、1-ヒドロ
 キシベンゾトリアゾール1水和物 (176 mg, 1. 15ミリモル) を加え、最後
 に (1 R S, 2 S R) -2-アミノ-1- (3-クロロフェニル) -3- [4- (1, 1-
 ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) フェニル]-1-プロパノール (0. 40 g,
 10 1. 09ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹
 水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめ
 たグラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶
 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、5-クロロ-N- { (1 R S, 2 S R) -2- (3
 -クロロフェニル) -1- [4- (1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベ
 15 ンジル] -2-ヒドロキシエチル} -1-ナフトアミド (252 mg, 42%) を無色
 結晶として得た。

mp 99-101°C

- IR ν max^{KBr} (cm⁻¹) : 3260, 1635, 1521, 1286, 1093, 1072, 1037, 1008, 978, 908.
¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 2.79 (1H, dd, J = 11.1, 14.4 Hz) 3.02
 20 (1H, dd, J = 3.6, 14.1 Hz) 4.74-4.82 (1H, m) 5.07 (1H, d, J = 3.6 Hz) 6.02
 (1H, d, J = 8.7 Hz) 7.15-7.41 (10H, m) 7.53-7.57 (3H, m) 8.28 (1H, d, J =
 8.7 Hz).

実施例 382

- 酢酸 (1 R S, 2 S R) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプ
 25 テン-1-イルカルボニル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [3- (1,
 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル
 N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3
 - (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒド
 ロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0. 359 g (0. 67

5ミリモル)、無水酢酸2m1、ピリジン5m1の混合物を100°Cで一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 白色結晶 収量0.347g 収率90%

mp 176-177°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.91-2.05 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.13-2.32 (2H, m), 2.63-2.66 (2H, m), 2.71 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 15.2 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 4.3 Hz, 14.7 Hz), 4.89-5.03 (1H, m), 5.51 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.81-6.06 (3H, m), 6.82 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 7.2 Hz), 6.97-7.15 (7H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3241, 1746, 1642, 1512, 1275, 1236, 1113, 772 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₂₈F₆NO₄: C, 64.92; H, 4.92; N, 2.44. Found: C, 64.87; H, 4.84; N, 2.30.

実施例3 8 3

15 コハク酸(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピルメチルN-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド0.301g (0.566ミリモル)、コハク酸モノメチルモノクロリド0.10m1 (0.85ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0.14g (1.13ミリモル)のアセトニトリル15m1溶液を80°Cで2時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1)、目的物を得た。

白色固体 収量0.365g 収率100%

酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 170-171°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.92-2.00 (2H, m), 2.18-2.24 (2H, m), 2.61-2.81 (7H, m), 3.02 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.50 (3H, s),

4.87-4.97 (1H, m), 5.85 (1H, td, J = 5.2 Hz, 11.9 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 5.90 (1H, d, J = 9.9 Hz), 6.03 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.16 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz), 6.99-7.13 (7H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3239, 5 1742, 1640, 1512, 1223, 1165, 1128 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₄H₃₂F₆NO₆: C, 63.25; H, 5.00; N, 2.17. Found: C, 63.21; H, 5.03; N, 2.13.

実施例 3 8 4

コハク酸 (1 R S, 2 S R) -2- [(6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル水素
 N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] -6, 7-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド O. 566 g (1. 06 5ミリモル) とコハク酸クロリド O. 41 g (2. 66ミリモル) のアセトニトリル 30 ml 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン O. 26 g (2. 13ミリモル) を加え、70°Cで3時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水 30 ml を加え、そのまま 0. 5 時間攪拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1-酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡褐色粉末 収量 O. 466 g 収率 69%

mp 154-155°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.92-2.01 (2H, m), 2.17-2.23 (2H, m), 2.58-2.77 (7H, m), 3.04 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.3 Hz), 4.89-4.99 (1H, m), 5.71 (1H, d, J = 9.3 Hz), 5.85 (1H, td, J = 5.1 Hz, 11.7 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.00 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.06 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.7 Hz), 6.98-7.13 (7H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3243, 3067, 2940, 1734, 1640, 1512, 1211, 1155, 1123 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₃H₃₀F₆NO₆ · 0.5H₂O:

C, 61.87; H, 4.88; N, 2.19. Found: C, 61.78; H, 4.77; N, 2.15.

実施例 385

- コハク酸ナトリウム(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-
 5 [3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル
 コハク酸(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル水素 1.65 mg
 (0.261ミリモル) のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液に、1規定水酸化ナトリ
 10 ウム水溶液 0.26 ml (0.26ミリモル) を加え、室温で5分攪拌した。反応
 液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をエタノール-ヘキサンより結晶化して、
 目的物を得た。

淡褐色粉末 収量 1.30 mg 収率 7.6%

- mp 165-170°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.92-2.00 (2H, m), 2.17-2.23 (2H,
 15 m), 2.60-2.75 (7H, m), 3.03 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 14.1 Hz), 4.90-5.00 (1H,
 m), 5.66 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.85 (1H, td, J = 5.3 Hz, 10.5 Hz), 5.89 (1H,
 tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.01 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.04 (1H, d, J = 5.1
 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz), 6.99-7.13 (7H, m), 7.29 (1H, t, J
 = 7.8 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 3400-2900, 1730, 1640,
 20 1534, 1514, 1200, 1159, 1128 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₃H₂₉F₅NO₆Na·2.0H₂O: C, 57.48;
 H, 4.82; N, 2.03. Found: C, 57.49; H, 4.46; N, 1.88.

実施例 386

- N-(tert-ブトキカルボニル) グリシン(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル
 25 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.304 g (0.57

2ミリモル)、BOC-グリシン0.12g(0.69ミリモル)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン0.14g(1.14ミリモル)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.16g(0.86ミリモル)のアセトニトリル10mL溶液を、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。

白色固体 収量0.411g 収率100%

ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、白色粉末を得た。

mp 151-152°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.41 (9H, s), 1.93-2.01 (2H, m),
 2.18-2.24 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.4 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.3 Hz), 3.91-4.06 (2H, m), 4.91-5.00 (1H, m), 5.07 (1H, br t, J = 4.5 Hz), 5.68 (1H, d, J = 9.9 Hz), 5.86 (1H, td, J = 5.4 Hz, 12.0 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.02 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.11 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.01-7.13 (7H, m), 7.31 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3370, 3310, 2936, 1750, 1684, 1638, 1512, 1225, 1196, 1157, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₆H₃₇F₅N₂O₆: C, 62.79; H, 5.42; N, 4.07. Found: C, 62.60; H, 5.49; N, 4.00.

実施例387

グリシン(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピルエステル塩酸塩N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピルエステル0.351g(0.510ミリモル)、濃塩酸0.3mL、メタノール8mLの混合物を50°Cで1時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をジエチルエーテルより結晶化して、目的物を得た。

白色粉末 収量0.270g 収率85%

mp 174–177°C (dec.) ; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 1.88–1.96 (2H, m), 2.19–2.24 (2H, m), 2.63–2.72 (3H, m), 3.24 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 14.1 Hz), 3.90 (1H, d, J = 17.1 Hz), 3.99 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.86–4.98 (1H, m), 5.69–5.79 (2H, m), 6.04 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.24 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 52.6 Hz), 6.59 5 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz), 7.00 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.10–7.17 (5H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.55 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 3283, 3100–2800, 1744, 1640, 1514, 1271, 1233, 1200, 1125 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClF}_6\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 58.72; H, 4.93; N, 4.42. Found: C, 58.46; H, 4.84; N, 4.51.

10 実施例 3 8 8

コハク酸 (1 R S, 2 S R) -2- [(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル水素

4-フルオロ-N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロ 15 キシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド 0. 664 g (1. 245 ミリモル) とコハク酸クロリド 0. 48 g (3. 11 ミリモル) のアセトニトリル 30 mL 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0. 30 g (2. 49 ミリモル) を加え、70°Cで3時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水 30 mL を加え、そのまま 0. 5 時間攪拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1-酢酸エチル) 、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡褐色粉末 収量 0. 438 g 収率 56 %

25 mp 181–182°C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-DMSO-d}_6$, 300 MHz) δ 2.70–2.76 (4H, m), 2.84 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 14.4 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 14.4 Hz), 4.93–5.02 (1H, m), 5.94 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.27 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.01–7.32 (8H, m), 7.40–7.53 (5H, m), 8.03 (1H, d, J = 9.0 Hz); IR (KBr) 3308, 3100–2800, 1740, 1723, 1640, 1624, 1530, 1516, 1235, 1179, 1119 cm^{-1} ; Anal. Calcd for

$C_{32}H_{25}F_6NO_6$: C, 60.67; H, 3.98; N, 2.21. Found: C, 60.37; H, 3.76; N, 2.05.

実施例 3 8 9

- コハク酸ナトリウム (1 R S, 2 S R) -2- [(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル
- コハク酸 (1 R S, 2 S R) -2- [(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル水素 242 mg (0.382 ミリモル) のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.38 ml (0.38 ミリモル)
- 10 を加え、室温で 5 分攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をエタノール-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡褐色粉末 収量 165 mg 収率 66%

mp 192-198°C; 1H -NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 2.42-2.64 (4H, m), 2.81 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 13.2 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 2.1 Hz, 13.5 Hz), 4.68-4.79 (1H, m), 5.93 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.73 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 51.8 Hz), 7.08-7.42 (10H, m), 7.50 (2H, dd, J = 5.7 Hz, 8.4 Hz), 7.58 (1H, t, J = 7.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.73 (1H, d, J = 9.3 Hz); IR (KBr) 3304, 1738, 1842, 1574, 1530, 1514, 1119 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{32}H_{24}F_6NO_6Na \cdot 1.0H_2O$: C, 57.06; H, 3.89; N, 2.08. Found: C, 56.79; H, 3.86; N, 1.90.

実施例 3 9 0

- N- (tert-ブトキカルボニル) グリシン (1 R S, 2 S R) -2- [(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル
- 4-フルオロ-N- [(1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド 0.486 g (0.911 ミリモル)、BOC-グリシン 0.19 g (1.09 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.22 g (1.82 ミリモル)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.26 g (1.37 ミリモル) のアセトニトリル 20 ml 溶液

を、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 白色粉末 収量0. 582 g 収率93%

mp 126-127°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.33 (9H, s), 2.81 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.6 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 14.4 Hz), 3.93 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 17.4 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 5.9 Hz, 1.9 Hz), 4.98-5.09 (2H, m), 5.88 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.2 Hz), 6.08 (1H, d, J = 9.9 Hz), 6.26 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 9.9 Hz), 7.08-7.19 (6H, m), 7.32 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.40-7.54 (4H, m), 7.62 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3360, 3297, 2982, 1746, 1682, 1642, 1530, 1514, 1227, 2300, 1161, 1125 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₃₂F₆N₂O₆: C, 60.87; H, 4.67; N, 4.06. Found: C, 60.73; H, 4.65; N, 4.05.

15 実施例391

グリシン (1RS, 2SR)-2-[(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル塩酸塩

N-(tert-ブトキシカルボニル) グリシン (1RS, 2SR)-2-[(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル0. 404 g (0. 585ミリモル)、濃塩酸0. 4ml、メタノール6mlの混合物を50°Cで1時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をジエチルエーテルより結晶化して、目的物を得た。

25 白色粉末 収量0. 331 g 収率90%

mp 209-212°C (dec.); ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2.78 (1H, dd, J = 11.9 Hz, 14.3 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 14.3 Hz), 3.95 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.04 (1H, d, J = 17.4 Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 6.08 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.249 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 52.7 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 8.1 Hz), 7.07 (1H,

dd, $J = 7.7$ Hz, 10.1 Hz), 7.14–7.28 (6H, m), 7.36–7.41 (2H, m), 7.51–7.61 (3H, m), 8.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); IR (KBr) 3301, 3100–2800, 1740, 1644, 1514, 1275, 1235, 1206, 1121 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₀H₂₆ClF₆N₂O₄·0.5H₂O: C, 56.66; H, 4.12; N, 4.40. Found: C, 56.81; H, 4.35; N, 4.62.

5 実施例 392

コハク酸 (1 R S, 2 S R) -3- (4-tert-ブチルフェニル) -2- [(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) プロピル水素
N- [(1 R S, 2 S R) -1- (4-tert-ブチルベンジル) -2- (3-クロロ
フェニル) -2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド 0.499 g (0.
10 985 ミリモル) とコハク酸クロリド 0.38 g (2.46 ミリモル) のアセトニ
トリル 30 mL 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.24 g (1.97
ミリモル) を加え、70°Cで3時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水 30
mL を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エ
チルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留
15 去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘ
キサン/酢酸エチル = 2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結
晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量 0.325 g 収率 54%

mp 161–162°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.31 (9H, s), 2.63–2.84 (5H, m),
20 3.02 (1H, dd, $J = 4.1$ Hz, 14.0 Hz), 4.98–5.06 (1H, m), 5.97 (1H, d, $J = 9.3$
Hz), 6.21 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.18–7.54 (11H,
m), 8.28 (1H, d, $J = 8.7$ Hz); IR (KBr) 3300–3020, 2961, 1734, 1644, 1532,
1213, 1165, 783 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₄H₃₃Cl₂N₂O₅·0.5H₂O: C, 66.34; H, 5.57;
N, 2.28. Found: C, 66.28; H, 5.34; N, 2.28.

25 実施例 393

コハク酸ナトリウム (1 R S, 2 S R) -3- (4-tert-ブチルフェニル) -2-
[(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) プロピル
コハク酸 (1 R S, 2 S R) -3- (4-tert-ブチルフェニル) -2- [(5-
クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) プロピル水素 2.1

7 mg (0. 358ミリモル) のテトラヒドロフラン 3 mL 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 0.36 mL (0.36ミリモル) を加え、室温で5分攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をメタノール-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

5 白色粉末 収量 200 mg 収率 89%

mp 174-178°C; ¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD, 300 MHz) δ 1.30 (9H, s), 2.53-2.58 (2H, m), 2.65-2.83 (3H, m), 3.00 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 14.4 Hz), 4.89-4.98 (1H, m), 6.17 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.54 (11H, m), 8.28 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3245, 2965, 1730, 1640, 1574, 1418, 1157, 1075 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₄H₃₂Cl₂NO₆Na·1.0H₂O: C, 63.16; H, 5.30; N, 2.17. Found: C, 62.93; H, 5.57; N, 2.04.

実施例 394

コハク酸 (1 RS, 2 SR)-2-[(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロピル水素
15 5-クロロ-N- [(1 RS, 2 SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド 0.549 g (1.094ミリモル) とコハク酸クロリド 0.42 g (2.73ミリモル) のアセトニトリル 30 mL 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.27 g (2.19ミリモル) を加え、70°Cで3時間攪拌した。反応液を
20 室温に冷却した後、水 30 mL を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

25 白色結晶 収量 0.408 g 収率 62%

mp 228-229°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.65-2.79 (4H, m), 2.87 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 13.5 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 14.1 Hz), 4.94-5.04 (1H, m), 6.21 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.08-7.23 (5H, m), 7.38 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.47-7.54 (6H, m), 7.75 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.4 Hz);

IR (KBr) 3300-2640, 1730, 1636, 1528, 1510, 1323, 1221, 1177, 1155, 1109 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₂₄ClF₄N₀₅·0.3H₂O: C, 61.30; H, 4.08; N, 2.31. Found: C, 61.21; H, 3.72; N, 2.36.

実施例 395

5 コハク酸ナトリウム (1 R S, 2 S R) -2- [(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル

コハク酸 (1 R S, 2 S R) -2- [(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1- (4-フルオロフェニル) -3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロピル水

10 素 21.4 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.36 ml (0.36 ミリモル) を加え、室温で 5 分攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をメタノール-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

淡黄色非晶粉末 収量 1.32 mg

15 ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆-CD₃OD, 300 MHz) δ 2.54-2.79 (4H, m), 2.91 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 14.1 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 14.0 Hz), 4.86-4.93 (1H, m), 6.18 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.04-7.22 (4H, m), 7.26 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.47-7.55 (6H, m), 8.26 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3650-2940, 1730, 1640, 1574, 1539, 1512, 1327, 1159, 1123 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₁H₂₃ClF₄N₀₅Na·1.1H₂O: C, 57.84; H, 3.95; N, 2.18. Found: C, 57.68; H, 3.97; N, 2.13.

実施例 396

コハク酸 (1 R S, 2 S R) -1- (4-フルオロフェニル) -2- [(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -3- (2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) プロピル水素

25 4-フルオロ-N- { (1 R S, 2 S R) -2- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- [(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) メチル] エチル} -1-ナフトアミド 0.278 g (0.508 ミリモル) とコハク酸クロリド 0.20 g (1.27 ミリモル) のアセトニトリル

30m1溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0.12g(1.02ミリモル)を加え、70°Cで3時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水30m1を加え、そのまま0.5時間攪拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。

5 得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量0.184g 収率56%

mp 196-197°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.71-2.75 (4H, m), 2.78 (1H, dd, J = 11.4 Hz, 14.4 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 14.7 Hz), 4.89-4.98 (1H, m), 6.33 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.01-7.16 (6H, m), 7.27 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 8.1 Hz), 7.38-7.54 (6H, m), 8.05 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3285-2620, 1728, 1512, 1279, 1223, 1159, 1084 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₂H₂₃F₆NO₇·0.5H₂O: C, 58.54; H, 3.68; N, 2.13. Found: C, 58.76; H, 3.85; N, 2.31.

15 実施例397

コハク酸ナトリウム(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[(5-フルオロ-1-ナフトイル)アミノ]-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)プロピル
コハク酸(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[(4-フルオロ-1-ナフトイル)アミノ]-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)プロピル水素145mgのテトラヒドロフラン3m1溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.22m1(0.22ミリモル)を加え、室温で5分攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をメダノール-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

25 白色粉末 収量79mg

¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆-CD₃OD, 300 MHz) δ 2.54-2.76 (4H, m), 2.85 (1H, dd, J = 11.6 Hz, 14.3 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 3.5 Hz, 14.3 Hz), 4.80-4.86 (1H, m), 6.21 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.03-7.14 (6H, m), 7.25 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 7.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 6.5 Hz, 8.6 Hz), 7.50-7.53 (4H, m), 8.04 (1H, d, J

= 8.7 Hz); IR (KBr) 3630-2930, 1728, 1642, 1601, 1574, 1512, 1279, 1227, 1157, 1084 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₂H₂₂F₆NO₇Na·1.5H₂O: C, 55.18; H, 3.62; N, 2.01. Found: C, 55.41; H, 3.67; N, 2.00.

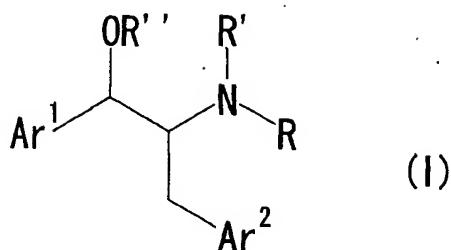
産業上の利用可能性

5 本発明の化合物(I)および化合物(I')は、優れたコレステリルエステル転送蛋白阻害作用等を有するので、これらの化合物を含有する医薬製剤は、例えば、脂質低下剤等として安全かつ有利に用いることができる。

本出願は、日本で出願された特願2001-19280を基礎としており、その
10 内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 式



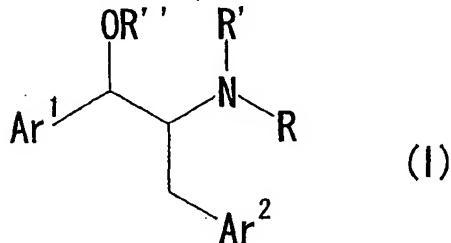
- [式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有する芳香環基を、OR''は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物またはその塩（ただし、ベンジル-[2(S)-ヒドロキシ-2-チアゾール-2-イル-1(S)-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルは除く）。
- 10 2. Ar¹が置換基を有していてもよい5または6員の芳香環基である請求項1記載の化合物。
3. Ar¹が置換基を有していてもよいフェニル基である請求項1記載の化合物。
4. Ar²が置換基を有する5または6員の芳香環基である請求項1記載の化合物。
- 15 5. Ar²が置換基を有するフェニル基である請求項1記載の化合物。
6. Rが式R^{1N}CO-（R^{1N}は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）で表される基である請求項1記載の化合物。
7. R^{1N}が置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基である請求項6記載の化合物。
- 20 8. R''が水素原子またはアシル基である請求項1記載の化合物。
9. R''が式R¹⁰CO-（R¹⁰は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）で表される基である請求項1記載の化合物。
- 25 10. R¹⁰が置換基を有していてもよいアルキル基である請求項8記載の化合物。

11. R'' が水素原子である請求項 1 記載の化合物。
12. R' が水素原子である請求項 1 記載の化合物。
13. R が式 $R^{1N}CO-$ (R^{1N} は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す) で表される基であり、 R'' が水
- 5 素原子であり、 R' が水素原子である請求項 1 記載の化合物。
14. A_{r^1} がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、ハ
- ロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基および置換基を有してもよいアリー
- ルオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい 5 または 6 員の芳香環基であ
- り、 A_{r^2} がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基およびハ
- 10 ロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有する 5 また
- は 6 員の芳香環基であり、 R がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6}
- アルコキシおよびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルから選ばれた置換
- 基をそれぞれ有していてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキル一
- 15 カルボニル、 C_{6-10} アリールカルボニル、ジヒドロナフタレンカルボニル、テ
- トラヒドロナフタレンカルボニル、ベンゾシクロヘプテンカルボニルまたはベンゾ
- シクロオクтенカルボニルであり、 R'' が水素原子であり、 R' が水素原子であ
- る請求項 1 記載の化合物。
15. 5 または 6 員の芳香環基がフェニル基、ピリジル基、チエニル基、フリル
- 基またはチアゾリル基である請求項 14 記載の化合物。
- 20 16. 5 または 6 員の芳香環基がフェニル基、ピリジル基またはチエニル基であ
- り、 R がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシおよびハロ
- ゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルから選ばれた置換基をそれぞれ有してい
- てもよいナフタレンカルボニル、ジヒドロナフタレンカルボニル、テトラヒドロナ
- 25 フタレンカルボニル、ベンゾシクロヘプテンカルボニルまたはベンゾシクロオクテ
- ンカルボニルである請求項 14 記載の化合物。
17. $N-[(1R S, 2S R)-2-(4-\text{フルオロフェニル})-2-\text{ヒドロキシ}-$
 $1-[4-(\text{トリフルオロメチル})\text{ベンジル}] \text{エチル}] -6, 7-\text{ジヒドロ}-5H-\text{ベン}$
 $\text{ゾ} [a] \text{シクロヘプテ}-1-\text{カルボキサミド},$
 $4-\text{フルオロ}-N- ((1R, 2S) -2-(4-\text{フルオロフェニル})-2-\text{ヒドロキシ}-$

- 1- ((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド、
 N-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,
 1, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H
 5 -ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-
 (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6-ジヒド
 ロナフタレン-1-カルボキサミド、
 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-
 10 (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9
 -テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
 4-フルオロ-N-[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-
 1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタ
 レン-1-カルボキサミド、
 15 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-
 (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8
 -テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクтен-1-カルボキサミド、
 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-
 20 イソプロピルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘブ
 テン-1-カルボキサミド、
 N-((1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-
 -(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベ
 ンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
 N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-
 25 -(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベ
 ンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
 N-[(1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,
 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H
 -ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、

- N-((1R S, 2S R)-2-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-1-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
 5 N-((1R S, 2S R)-2-(4-((4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
 N-((1R S, 2S R)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
 10 N-((1R S, 2R S)-2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、
 N-[((1R S, 2S R)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド、
 15 4-フルオロ-N-((1R S, 2S R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]エチル)-1-ナフトアミドまたはその塩である請求項1記載の化合物。
 20

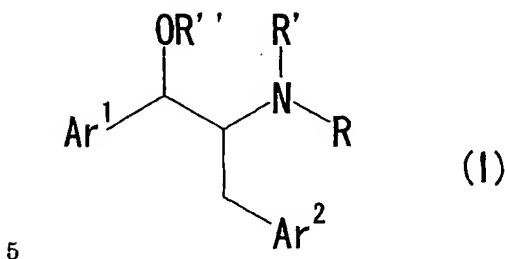
18. 式



[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有する芳香環基を、OR''は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物ま
 25

たはその塩のプロドラッグ（ただし、ベンジル-[2-(S)-ヒドロキシ-2-チアゾール-2-イル-1(S)-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-エチル]-カルバミン酸 *t e r t*-ブチルエステルは除く）。

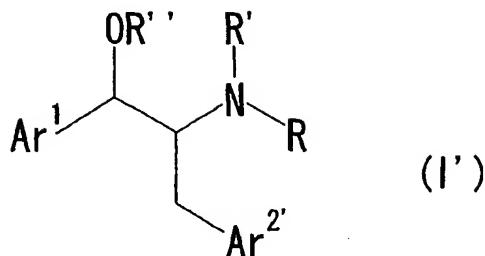
19. 式



5

〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有する芳香環基を、OR''は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

- 10 20. コレステリルエステル転送蛋白阻害剤である請求項19記載の組成物。
- 21. 高密度リポ蛋白ーコolestロール上昇剤である請求項19記載の組成物。
- 22. 低密度リポ蛋白ーコlestロール低下剤である請求項19記載の組成物。
- 23. 超低密度リポ蛋白ーコlestロール低下剤である請求項19記載の組成物。
- 24. トリグリセリド低下剤である請求項19記載の組成物。
- 15 25. 急性冠動脈症候群の予防治療剤である請求項19記載の組成物。
- 26. 急性心筋梗塞の予防治療剤である請求項19記載の組成物。
- 27. 不安定狭心症の予防治療剤である請求項19記載の組成物。
- 28. PTCAまたはステント留置後の動脈再狭窄の予防治療剤である請求項19記載の組成物。
- 20 29. 末梢動脈閉塞症の予防治療剤である請求項19記載の組成物。
- 30. 高脂血症の予防治療剤である請求項19記載の組成物。
- 31. 脳梗塞の予防治療剤である請求項19記載の組成物。
- 32. 脳卒中の予防治療剤である請求項19記載の組成物。
- 33. 動脈硬化巣の進展抑制剤である請求項19記載の組成物。
- 25 34. 式



[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar²は置換基を有していてもよい芳香環基を、OR'は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなるコレステリルエステル転送蛋白阻害剤。

- 35. 高脂血症の予防治療剤である請求項34記載の剤。
- 36. 急性冠動脈症候群の予防治療剤である請求項34記載の剤。
- 37. 急性心筋梗塞の予防治療剤である請求項34記載の剤。
- 10 38. 不安定狭心症の予防治療剤である請求項34記載の剤。
- 39. PTCAあるいはステント留置後の動脈再狭窄の予防治療剤である請求項34記載の剤。
- 40. 末梢動脈閉塞症の予防治療剤である請求項34記載の剤。
- 41. 脳梗塞の予防治療剤である請求項34記載の剤。
- 15 42. 脳卒中の予防治療剤である請求項34記載の剤。
- 43. 動脈硬化巣の進展抑制剤である請求項34記載の剤。
- 44. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるコレステリルエステル転送蛋白の阻害方法。
- 45. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを20 特徴とする哺乳動物における高脂血症の予防または治療方法。
- 46. コレステリルエステル転送蛋白阻害のための医薬の製造のための請求項1記載の化合物またはその塩の使用。
- 47. 高脂血症の予防・治療のための医薬の製造のための請求項1記載の化合物またはその塩の使用。
- 25 48. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを

特徴とする哺乳動物における急性冠動脈症候群の予防または治療方法。

49. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における急性心筋梗塞の予防または治療方法。

50. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを
5 特徴とする哺乳動物における不安定狭心症の予防または治療方法。

51. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるPTCAあるいはステント留置後の冠動脈再狭窄の予防または治療方法。

52. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを
10 特徴とする哺乳動物における末梢動脈閉塞症の予防または治療方法。

53. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脳梗塞の予防または治療方法。

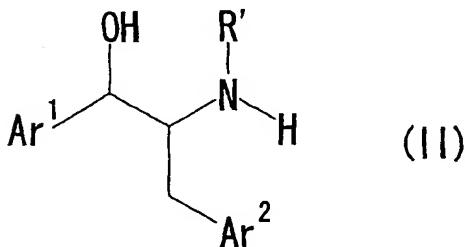
54. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脳卒中の予防または治療方法。

15 55. 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における動脈硬化巣の進展抑制方法。

56. 請求項34記載の式(I')で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるコレステリルエステル転送蛋白の阻害方法。

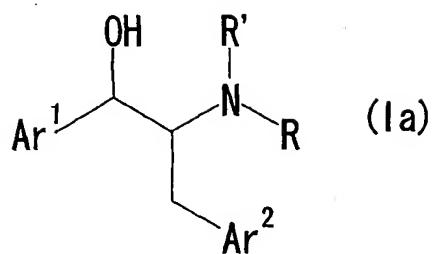
20 57. コレステリルエステル転送蛋白阻害のための医薬の製造のため請求項34記載の式(I')で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

58. 式



[式中の記号は、請求項1記載と同意義]で表される化合物またはその塩をアシリ

25 化反応に付し、式



[式中の記号は、請求項 1 記載と同意義] で表される化合物またはその塩を得、所望により、水酸基の保護反応に付することを特徴とする請求項 1 記載またはその塩の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00532

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1⁷ C07C233/18, 233/60, 233/73, 231/02, C07D213/61, 319/20, 333/24, 333/40, 213/82, 309/38, 309/10, 333/68, C07D215/50, 317/68, 307/68, 307/79, 307/16, 339/06, 209/42, 321/10, 307/52, 317/46,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1⁷ C07C233/18, 233/60, 233/73, 231/02, C07D213/61, 319/20, 333/24, 333/40, 213/82, 309/38, 309/10, 333/68, C07D215/50, 317/68, 307/68, 307/79, 307/16, 339/06, 209/42, 321/10, 307/52, 317/46,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	JP 2001-131137 A (Sankyo Co., Ltd.), 15 May, 2001 (15.05.01), (Family: none)	1-3, 11-12, 18-19
A	JP 11-286478 A (Sankyo Co., Ltd.), 19 October, 1999 (19.10.99), (Family: none)	1-43, 46-47, 57-58
A	EP 992496 A1 (Pfizer Products Inc.), 12 April, 2000 (12.04.00), & JP 2000-95764 A & US 6147089 A	1-43, 46-47, 57-58
A	WO 98/35937 A1 (Japan Tobacco Inc.), 20 August, 1998 (20.08.98), & JP 11-49743 A & EP 1020439 A1	1-43, 46-47, 57-58

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"B"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 21 May, 2002 (21.05.02)	Date of mailing of the international search report 04 June, 2002 (04.06.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00532

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 277/62, 277/28, 333/28, C07D213/38, 213/64, 213/65, 333/20, 261/12,
295/12, A61K31/166, 31/44, 31/357, 31/381, 31/16, 31/4406,
A61K31/351, 31/36, 31/341, 31/343, 31/275, 31/47, 31/404, 31/428,
31/426, 30/4409, 31/4402, A61K31/42, 31/4453, 31/22, 31/194,
31/198, A61P43/00, 3/06, 9/10, 9/08, C07D295/18, 295/14

(According to International Patent Classification (IPC) or to both
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 277/62, 277/28, 333/28, C07D213/38, 213/64, 213/65, 333/20, 261/12,
295/12, A61K31/166, 31/44, 31/357, 31/381, 31/16, 31/4406,
A61K31/351, 31/36, 31/341, 31/343, 31/275, 31/47, 31/404, 31/428,
31/426, 31/4409, 31/4402, A61K31/42, 31/4453, 31/22, 31/194,
31/198, A61P43/00, 3/06, 9/10, 9/08, C07D295/18, 295/14

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/00532

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 44-45, 48-56

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

These claims pertain to methods for treatment of the human body and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO2/00532

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl' C07C233/18, 233/60, 233/73, 231/02, C07D213/61, 319/20, 333/24, 333/40, 213/82, 309/38, 309/10, 333/68, C07D215/50, 317/68, 307/68, 307/79, 307/16, 339/06, 209/42, 321/10, 307/52, 317/46, 277/62, 277/28, 333/28, C07D213/38, 213/64, 213/65, 333/20, 261/12, 295/12, A61K31/166, 31/44, 31/357, 31/381, 31/16, 31/4406,		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） Int.Cl' C07C233/18, 233/60, 233/73, 231/02, C07D213/61, 319/20, 333/24, 333/40, 213/82, 309/38, 309/10, 333/68, C07D215/50, 317/68, 307/68, 307/79, 307/16, 339/06, 209/42, 321/10, 307/52, 317/46, 277/62, 277/28, 333/28, C07D213/38, 213/64, 213/65, 333/20, 261/12, 295/12, A61K31/166, 31/44, 31/357, 31/381, 31/16, 31/4406,		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） REGISTRY(STN), CA(STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	JP 2001-131137 A(三共株式会社)2001.05.15 (ファミリーなし)	1-3, 11-12, 18-19
A	JP 11-286478 A(三共株式会社)1999.10.19 (ファミリーなし)	1-43, 46-47, 57-58
A	EP 992496 A1(Pfizer Products Inc.)2000.04.12 & JP 2000-95764 A & US 6147089 A	1-43, 46-47, 57-58
A	WO 98/35937 A1(Japan Tabacco Inc.)1998.08.20 & JP 11-49743 A & EP 1020439 A1	1-43, 46-47, 57-58
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑惑を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> <p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリー文献</p>		
国際調査を完了した日 21.05.02	国際調査報告の発送日 04.06.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 前田 審彦 印	4H 8318
	電話番号 03-3581-1101 内線 3443	

発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

A61K31/351, 31/36, 31/341, 31/343, 31/275, 31/47, 31/404, 31/428, 31/426, 31/4409, 31/4402,
A61K31/42, 31/4453, 31/22, 31/194, 31/198, A61P43/00, 3/06, 9/10, 9/08, C07D295/18, 295/14

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

A61K31/351, 31/36, 31/341, 31/343, 31/275, 31/47, 31/404, 31/428, 31/426, 31/4409, 31/4402,
A61K31/42, 31/4453, 31/22, 31/194, 31/198, A61P43/00, 3/06, 9/10, 9/08, C07D295/18, 295/14

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）
法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 44-45, 48-56 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。